

Aus dem Universitäts- Strahleninstitut
und der Strahlenklinik des Städtischen
Krankenhauses Berlin - Westend

Direktor : Prof. Dr. med. H. Oeser

Zur Frage der Lungenmetastasierung
beim Hypernephrom und Melanom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lorentz Sigrid , geb. Staht,
aus Hagenow

1972

Aus dem Universitäts- Strahleninstitut
und der Strahlenklinik des Städtischen
Krankenhauses Berlin - Westend

Direktor : Prof. Dr. med. H. Oeser

Zur Frage der Lungenmetastasierung
beim Hypernephrom und Melanom

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lorentz Sigrid , geb. Stuht,
aus Hagenow

Referent : Professor Dr. med. Dr. rer. nat. M. Krokowski

Korreferent : Professor Dr. med. W. Schlungbaum



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19.1.1972

Inhaltsangabe

=====

Einleitung	Seite	2
Literaturvergleiche		6
Nierentumoren		
1. Geschlechtsverteilung		6
2. Altersverteilung		6
3. Häufigkeit der Lungenmetastasierung		7
4. Überlebenszeit bei bösartigen Nierentumoren		8
Maligne Melanome		
1. Geschlechtsverteilung		10
2. Altersverteilung		10
3. Lokalisation		10
4. Häufigkeit der Lungenmetastasierung		11
5. Überlebenszeit bei malignen Melanomen		12
Material und Methodik		13
Material		
Einteilung der Patienten nach:		
1. Geschlecht		13
2. Alter		14
3. Überlebenszeit		15
4. Nierentumoren bei Kindern		17
Behandlungsmodus		19
Methodik		22
Ergebnisse		29
Diskussion		52
Zusammenfassung		60
Danksagung		63
Literaturverzeichnis		64
Lebenslauf		

Einleitung

Im Rahmen einer größeren Untersuchung (Prof. E. Krokowski, Kassel Stadtkrankenhaus; ehemals Strahleninstitut der Freien Universität Berlin) über Auslösung, Implantation und Wachstum von Geschwulstmetastasen wurden unter diesem Aspekt Krankengeschichten von Patienten mit einem hypernephroiden Carcinom oder Melanom ausgewertet. Beide Tumoren gehören zu den Geschwülsten, deren Metastasen relativ bald nach der Diagnose bzw. Behandlung erkennbar werden. Während beim Melanom gewöhnlich zuerst in den regionären Lymphknoten die Metastasen wachsen und erst später der ganze Körper mit ihnen geradezu überschwemmt wird (11), werden beim hypernephroiden Carcinom das Skelett und die Lunge am stärksten mit Metastasen befallen (8). Das ist für die Auswertung günstig, da eine quantitative Verlaufsbeobachtung bei zeitlich aufeinanderfolgenden Röntgenaufnahmen möglich ist. Mit Hilfe der Berechnung der Verdoppelungszeit, die sich auf die Volumenzunahme des Tumors in der Zeit gründet und deren graphischer Darstellung, kann die Dynamik der Metastasierung näher betrachtet werden: wir versuchen, nicht nur eine Beziehung zwischen Metastasierung und wachsender Primärgeschwulst festzustellen, sondern wir können bei bekannter Wachstumskurve den Entstehungszeitpunkt und die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumorabsiedlungen bestimmen. Weiterhin ist eine quantitative Beurteilung des Behandlungseffektes möglich.

Von der Gesamtzahl aller malignen Geschwülste fallen auf die bösartigen epithelialen Nierentumoren ungefähr 2 % (12). Büchner (5) gibt die Zahl mit 1,7 % an, unter diesen sind die Hypernephrome mit rund 70 % vertreten (31).

Der Name Hypernephrom (Synonyma: Grawitz-Tumor) kommt vom histologischen Bild, dessen Strukturen an Nebennierenrindengewebe erinnert. So hielt eben Grawitz den Tumor für entartetes versprengtes Nebennierengewebe. Heute allerdings spricht man aufgrund des histologischen Bildes und des klinischen Verlaufes von dysontogenetischen Tumoren, die ihren Ausgang von den Tubuli nehmen (7), sogenannte hypernephroide Carcinome. Der Tumor entsteht meist an einem Nierenpol und bricht, obwohl er vielfach von einer Kapsel umgeben ist, in späteren Stadien ins Nierenbecken ein und führt zu massiven Blutungen. Nicht selten kommt es zu einem Einbruch in Nachbarorgane oder in die V. cava (13).

In Fragen der Diagnostik der malignen Nierentumoren haben sich gerade in den letzten Jahren aufschlußreiche Gesichtspunkte ergeben. Zu den röntgenologischen Untersuchungsmethoden gehört die einfache Abdomenübersichtsaufnahme zur Darstellung der Weichteilschatten. Ein raumverdrängender Prozeß kann entweder durch Verdrängung des Nierenbeckens, Verlängerung der Kelche, Abplattung des Nierenbeckens, Füllungsdefekte oder durch eine Verlagerung des Nierenbeckens bei der Infusionspyelographie erkannt werden. Auch möchte ich die retrograde Pyelographie, die selektive Nierenarteriographie und die Aortographie als diagnostische

Mittel erwähnen. Wenn ein Tumor bereits die Nierenkonturen überragt, kann er mit Hilfe des Pneumoperitoneums sichtbar gemacht werden (32).

Obwohl durch die eben genannten Untersuchungsmethoden eine genaue Differenzierung und Lokalisation des hypernephroiden Carcinoms möglich ist, stellt wegen der Inkonstanz der klassischen Symptome dieser Geschwulst - Hämaturie, Schmerz, palpabler Tumor - die frühzeitige Diagnostik für den Arzt heute immer noch ein wichtiges Problem dar. Daß die Patienten häufig erst im Stadium der Metastasierung in die Behandlung kommen, ist hierfür immer wieder Ausdruck. Oft gelangt der Kliniker erst über eine als Primärtumor imponierende Metastase des hypernephroiden Carcinoms auf das Grundleiden. Kolar und Skalova (17) berichten, daß die Symptomatik bei 32 % der Patienten primär überhaupt nicht das Vorliegen eines Nierentumors wahrscheinlich macht und am Zeitpunkt der Klärung bereits 22 % der Fälle beginnende Kachexie zeigen. Die Metastasierung der hypernephroiden Carcinome erfolgt haematogen. Nach Walther (31) gehören die Tumoren der Niere zum Hohlvenentyp der Metastasenausbreitung.

Das maligne Melanom, das sich wie der Naevuszellnaevus vom Neuroektoderm ableitet, ist durch die Ablagerung von Pigment (Melanin) eine gelb- bis schwarzverfärbte Geschwulst und kommt an der Haut und Schleimhaut vor (33). Bei dem einzelnen Naevus kann nicht vorausgesagt werden, ob er maligne entartet. Beim Vergleich der Histologie

kann man feststellen, daß sich die Zellen des Melanoms in Form, Anordnung und Pigmentgehalt genauso verändern wie beim gutartigen Pigmentnaevus. Der Verlauf des malignen Melanoms ist durch rasches infiltrierendes Wachstum gekennzeichnet und dadurch außerordentlich bösartig.

Das Melanom läßt meistens sehr früh Metastasen aufkommen. Fischer (8) berichtet zwar von Fällen, bei denen oft und übermäßig lange Latenzzeiten zwischen Primärtumor und Auftreten von Fernmetastasen bekannt sind; er zählt aber das maligne Melanom zu den ganz unreifen und undifferenzierten Geschwülsten, deren Metastasierung auf dem Blut- und Lymphweg erfolgen kann. Solange bei Beginn der Therapie noch keine Absiedelungen in die regionären Lymphknoten erfolgt sind, hat der Kranke Chance zu überleben. Beim Vorhandensein von Metastasen in den regionären Lymphknoten betragen die Heilerfolge nur wenig Prozent. Völlig infaust ist die Prognose bei Fernabsiedelungen in andere Organe (4). Wie beim Hyperneprom liegt deshalb auch beim Melanom eine wichtige Problematik in der frühzeitigen Diagnostik.

Literaturvergleiche

=====

Nierentumoren

1. Geschlechtsverteilung

.....

Die bösartigen Nierengeschwülste treten im allgemeinen bei männlichen Patienten häufiger auf als bei weiblichen. Walther (31) gibt an, daß z.B. von 70 hypernephroiden Geschwülsten bei Männern 67 %, bei Frauen 23 % vorkamen. Berger und Sinkoff (2) geben für männliche Patienten von 373 Fällen 178 (65 %) und für weibliche 95 (35 %) an. Die Quote liegt im allgemeinen bei 2,4 Männern zu einer Frau (12). Kolar und Skalova (17) berichten aus der radiologischen Klinik in Prag, wo in den Jahren 1945 - 1957 100 Patienten mit Hypernephrom behandelt wurden. Darunter waren 75 % Männer und 25 % Frauen.

2. Altersverteilung

.....

Die Verteilung auf die Altersgruppen war für die hypernephroiden Geschwülste folgende:

Berger und Sinkoff (2):

<u>Alter</u>	<u>Zahl der Fälle</u>
20 - 29	4
30 - 39	12
40 - 49	37
50 - 59	112
über 60	108

Abb. 1 Altersverteilung der hypernephroiden Carcinome nach Berger und Sinkoff

Walther (31):

<u>Alter</u>	<u>Zahl der Fälle</u>
0 - 10	-
11 - 20	-
21 - 30	2
31 - 40	3
41 - 50	9
51 - 60	21
61 - 70	25
71 - 80	9

Abb. 2 Altersverteilung der hypernephroiden Carcinome nach Walther

Damman (6) gab in der Beurteilung des Alters bei Frauen 58 Jahre, bei Männern 59 Jahre an.

3. Häufigkeit der Lungenmetastasierung

Wie schon erwähnt, erfolgt die Metastasierung der Hypernephrome hamatogen. Bei fortgeschrittenem Tumorwachstum kann es zum Einbruch von Geschwulstgewebe in die Nierenvenen kommen, von dort können losgelöste Geschwulstzellen mit dem Blut in die Lungen verschleppt werden und Metastasen bilden (11). Albertini (1) berichtet über hypernephroide Geschwülste, von denen 57 % in die Lunge metastasieren. Bei den von Oleszowsky (25) beschriebenen Patienten mit Hypernephrom dominierten unter festgestellten Metastasen deutlich jene in der Lunge (27,1 %). In der Metastasenentwicklung bei 100 Kranken mit Hypernephrom zeigten 23 % Metastasen in der Lunge (17).

Nach Walther (31) wurden von 70 Nierenkrebsen folgende Organe von Metastasen befallen:

<u>Lunge</u>	<u>31 mal</u>
Leber	16 "
Knochenmark	13 "
Gehirn	10 "
Nebenniere	9 "
Niere	7 "
Schilddrüse	7 "

Abb. 3 Häufigkeit der Lungen-
metastasierung beim Hy-
pernephrom nach Walther

4. Überlebenszeit bei bösartigen Nierentumoren

Oleszowsky (25) gibt für die Überlebensdauer der nephrektomierten Patienten folgende Durchschnittswerte an und stellt diese anderen gegenüber. (Siehe dazu die Tabelle auf der nächsten Seite).

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>nach 3 J.</u> <u>leben</u>	<u>nach 5 J.</u> <u>leben</u>	<u>nach 10 J.</u> <u>leben</u>
Denticke	1901-30	36,3 %	28,1 %	
Ljunggren	1910-28	39,6 %	32,7 %	
Priestley	1910-36	47,7 %	38,4 %	
Johannsen	1924-38	12,5 %	4,1 %	
Meuser	1930-41	45,4 %	14,3 %	
Köhler	1930-53	48,6 %	33,5 %	
Lenkel		37,4 %	33,5 %	
Graham	1931-45		17,0 %	
Semple	1955		41,0 %	
Arduini	1955		49,0 %	27,0 %
Royce u. Torney	1955		22,0 %	
Chute			19,5 %	9,0 %
Brinkmann u. Flide	1928-56	46,4 %	40,0 %	24,2 %
Stotz	1952	40,0 %	30,0 %	
Oleszowsky	1945-61	28,0 %	20,0 %	8,0 %

Abb. 4 Überlebenszeit der Nephrektomierten

Maligne Melanome

1. Geschlechtsverteilung

Bei den malignen Melanomen ist im allgemeinen die Zahl der weiblichen Patienten etwas größer als die der männlichen. So berichten Jorgsholm und Mitarbeiter (15) über 141 Frauen und 78 Männer, die in der Zeit von 1931 - 1949 wegen eines malignen Melanoms behandelt wurden. Bei Pfeiffer und Röder (26) beziffert sich das Geschlechtsverhältnis auf 125 Frauen: 100 Männern, das entspricht einem prozentualen Verhältnis von 55,5 : 44,5 .

2. Altersverteilung

Die altersmäßige Verteilung der malignen Melanome wird in der Literatur sehr verschieden angegeben. So wird bei Lubinus (22) das Durchschnittsalter der Kranken bei 44 Jahren angegeben. Bei Pfeiffer und Röder (26) liegt der Altersgipfel im 5. bis 7. Jahrzehnt.

3. Lokalisation

An der Radiologischen Klinik der Karl-Marx-Universität wurden 225 Patienten mit malignen Melanomen behandelt. Die Lokalisation, die sich nicht wesentlich von Beschreibungen anderer Autoren unterscheidet, ist folgende (26):

	♂	♀	gesamt
Kopf einschließlich Hals	20	36	56
Thorax	29	16	45
Bauchhaut und Gesäß	11	14	25
Obere Extremitäten	10	18	28
Untere Extremitäten	30	41	71
	100	125	225

Abb. 5 Lokalisation der malignen Melanome der Haut (26)

4. Häufigkeit der Lungenmetastasierung

Die Metastasierung des Melanoms kann auf dem Blut- und Lymphweg erfolgen. Trotz ausgedehnter Metastasenbildung bleibt der Primärtumor oft sehr klein. In einer Klinik in New York wurden 73 Patienten mit metastasierenden Melanomen strahlentherapeutisch behandelt. Über die Häufigkeit und die Lokalisation der Metastasen unterrichtet die folgende Tabelle (14):

<u>Metastasensitz</u>	<u>% der Fälle</u>
Knochen	28,8
Gehirn	19,4
Haut	16,6
Abdomen	10,0
<u>Lunge</u>	<u>4,3</u> !
Leber	2,9
Sonstige Lokalisation	18,0

Abb. 6 Häufigkeit und Lokalisation der Metastasen beim malignen Melanom (14)

5. Überlebenszeit bei malignen Melanomen

Bei Lubnius (22) werden Behandlungsstatistiken zusammengestellt, die eine 5jährige Überlebenszeit von Patienten mit Melanomen zeigen, die entweder kombiniert behandelt oder nur bestrahlt wurden:

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Kombin. Beh. %</u>		<u>Nur bestrahlte %</u>	
		<u>Fälle</u>	<u>5J Überl.</u>	<u>Fälle</u>	<u>5J Überl.</u>
Miescher u. Schürch	1933	8	12,5	9	22,2
Scharnagel	1933	49	36,0	21	5,0
Hintze	1935		35,0		40,0
Adair	1936		11,0		
Sylven	1949	86	11,6	22	0
Hergarten	1951	21	9,5	39	53,5
Hellriegel	1952	56	25,0	22	45,4
Stewart	1951			13	0
Nosko u. Tappeiner	1954	50	31,6	6	16,0
Müller-Miny	1955	84	1,2	71	94,0
Jorgsholm u. Engdahl	1955	90	22,2	27	33,3

Abb. 7 Überlebenszeit von Patienten mit behandelten malignen Melanomen nach Lubinus

Material und Methodik

=====

Material

Wir berichten über 179 Fälle von Nierentumoren und über 119 Fälle von Melanomen aus dem Strahleninstitut der Freien Universität Berlin (1955 - 1966).

Einteilung der Patienten nach

1. Geschlecht: Das Tumorpatientengut schlüsselt sich auf in 179 Hypernephrome (111 verstorbene, 68 noch lebende Patienten), 119 maligne Melanome (66 verstorbene, 53 noch lebende Patienten). Betrachtet man die Verteilung auf die beiden Geschlechter, so ergibt sich folgendes Zahlenverhältnis von männlichen und weiblichen Patienten:

Hypernephrom:	♂	103	♀	76	
Melanom	:	♂	55	♀	64

2. Alter: Die Altersverteilung (siehe dazu die Abbildung auf der nächsten Seite) zeigt, daß beim Hypernephrom die Häufigkeit der Erkrankung mit dem Beginn des 5. Dezenniums zunimmt. Der zahlenmäßige Höhepunkt der Gefährdung und des Befalls durch das Hypernephrom liegt im 7. Dezennium. Beim Melanom liegt der Häufigkeitsgipfel im 4. Dezennium. Die Betrachtung der Altersverteilung der erwachsenen Patienten gibt folgendes Durchschnittsalter:

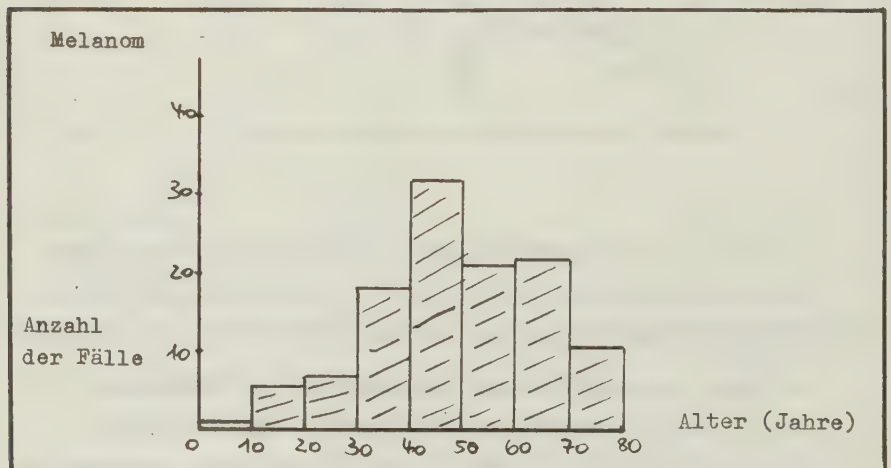
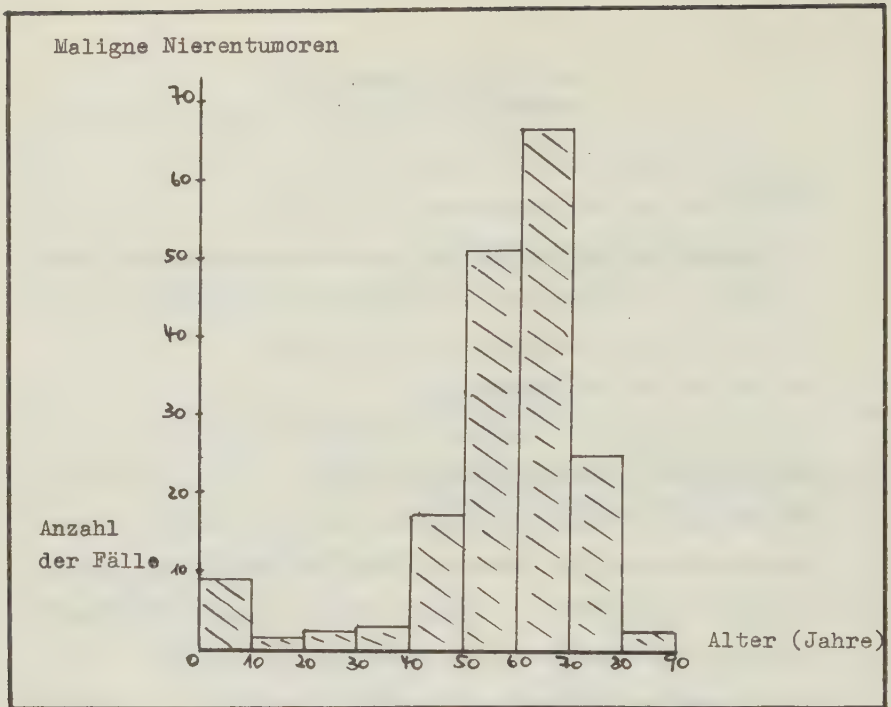


Abb. 8 Altersverteilung der malignen Nierentumoren und Melanome aus dem Krankengut des Strahleninstitutes der Freien Universität Berlin.

Durchschnittsalter beim Hypernephrom: ♂ 58 J. ♀ 60 J.

" " Melanom : ♂ 57 J. ♀ 68 J.

3. Überlebenszeit: Die Überlebenszeit für die nephrektomierten Patienten lagen bei folgenden Durchschnittswerten:

nach 1 Jahr	= 26,0 %
nach 3 Jahren	= 23,4 %
nach 5 Jahren	= 20,1 %
nach 10 Jahren	= 7,7 %

Überlebenszeit der Nephrektomierten der eigenen Fälle

Diese Ergebnisse liegen zahlenmäßig unter den Durchschnittswerten, die von oben genannten Autoren (siehe S. 9) angegeben wurden:

nach 3 Jahren	= 39,8 %
nach 5 Jahren	= 37,0 %
nach 10 Jahren	= 20,7 %

Überlebenszeit der Nephrektomierten anderer Autoren

Beim Melanom wurden 64 Patienten kombiniert (chirurgisch und bestrahlt) und 55 Patienten strahlentherapeutisch be-

handelt. Von den kombiniert Behandelten lebten

nach 1 Jahr	14 Patienten = 21,8 %
nach 3 Jahren	12 Patienten = 18,7 %
nach 5 Jahren	9 Patienten = 14,0 %

Von den nur Bestrahlten lebten

nach 1 Jahr	9 Patienten = 16,4 %
nach 3 Jahren	15 Patienten = 27,2 %
nach 5 Jahren	9 Patienten = 16,4 %
nach 10 Jahren	4 Patienten = 7,2 %

Auch hier liegt das Ergebnis für die Überlebensdauer von 5 Jahren unter dem Durchschnittswert mehrerer oben angeführter Autoren (siehe S. 12): Nach 5 Jahren lebten bei kombiniert behandelten Patienten 19,5 %, bei nur bestrahlten Patienten 30,9 %.

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus unseren Fällen und den Fällen der Literatur ist erklärbar durch geringeres Patientenmaterial, anderes Durchschnittsalter und evtl. auch durch verschieden weit fortgeschrittene Tumorausbreitung bei Behandlungsbeginn.

4. Nierentumoren bei Kindern

Auch bei Kindern gibt es maligne Nierentumoren. Es handelt sich hier nicht über hypernephroide Geschwülste, sondern um den sogenannten Wilmstumor. Diese Tumoren wollen wir in unsere Untersuchung mit einbeziehen, da sie wie die Hypernephrome in die Lunge metastasieren. Der Wilmstumor ist der häufigste, bösartige Nierentumor im Kindesalter. Nach Staehler (28) machen die Wilmstumoren 20 - 25 % aller malignen Bauchtumoren des Kindesalters aus. Der Leipziger Chirurgie-Professor Wilms suchte den Ursprung der Pathogenese dieses Tumors im primitiven undifferenzierten mesodermalen Gewebe. Der Wilmstumor ist vornehmlich eine Erkrankung der ersten Lebensjahre. Nach Scott (27) treten von 1000 Fällen 80 % in den ersten 5 Lebensjahren auf, mit einem deutlichen Maximum im 3. und 4. Lebensjahr. Da eigentliche Frühsymptome fehlen, Schmerzen sehr selten sind und der Tumor ein ungewöhnlich schnelles Wachstum zeigt, wird die Geschwulst als Schwellung bzw. Verformung des Bauches in vielen Fällen erst zufällig von der Mutter beim Baden des Kindes entdeckt. Von daher ist zu verstehen, daß die Prognose der Wilmstumoren trotz Behandlung meist infaust ist. Sie wird erfahrungsgemäß mit zunehmendem Alter schlechter. Als Therapie der Wahl gilt die sofortige radikaloperative Entfernung des Tumors und die postoperative Röntgenbestrahlung.

Die Metastasierung erfolgt zunächst in die regionären Lymphknoten, außerdem auf dem Blutwege in die Lunge, Leber und das Skelettsystem. Der häufigste Sitz der Metastasierung ist die Lunge, nach Donald (23) beträgt sie 45 % seines Krankengutes. Glenn (10) gibt sie mit 41 % an.

Unser Krankenhaus behandelte 8 Wilmstumoren des Kindesalters.

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung des Krankheitsverlaufes bei den jungen Patienten:

Fall	Name		Alter	Zeitpkt. der Diagnose	Zeitpkt. der Operation	ver- storb. nach	Meta- stasen
I.	B. Uwe	♂	4 J.	Aug. 1963	Aug. 1963	1 J.	-
II.	P. Ursel	♀	7 J.	Aug. 1957	Okt. 1957	1 J.	-
III.	G. Elke	♀	5 J.	1961	Mai 1961	4 J.	Fleur. carcin.
IV.	N. Thomas	♂	2 J.	Juli 57	Aug. 1957	5 Mn.	metast. li. Ober- feld
V.	T. Jürgen	♂	2 J.		Prob. lap. Juli 1964	nach Oper.	-
VI.	K. Angela	♀	2 J.				
VII.	F. Sabine	♀	3 J.	1966	1966	noch leb.	
VIII.	T. Andrea	♀	3 J.	1965	1965	noch leb.	

Abb. 9 Krankheitsverlauf behandelter Wilmstumoren (eigene Fälle)

Bei den Kindern ergab sich ein Durchschnittsalter von 3,5 Jahren. Die Tabelle zeigt uns, daß 6 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 5 Jahre waren. Es wurden bis auf ein Kind alle operiert. Von den 7 zur Beobachtung gelangten Tumorfällen kamen 4 Kinder (I, II, IV, V) innerhalb eines Jahres nach der Operation ad exitum. Bei einem Kind hatte sich eine Lungenmetastase innerhalb des ersten Jahres nach der Operation entwickelt (IV). Ein vierjähriges Mädchen (III) starb 4 Jahre nach der Operation an einer pleuritis carcinomatosa. Zwei Kinder, die wegen eines Wilms-tumors operiert worden sind, leben noch.

Behandlungsmodus

Die Therapie der malignen Tumoren stützt sich im wesentlichen auf drei Verfahren:

1. Radikaloperation,
2. die alleinige bzw. zusätzliche Anwendung der Röntgen- oder radioaktiven Strahlen,
3. die Anwendung der modernen Zytostatika, allein oder in Kombination mit 1 bzw. 2.

Wie bei allen bösartigen Tumoren hat bei der Therapie der malignen Nierengeschwülste eine möglichst frühzeitige Behandlung die besten Aussichten auf Erfolg, wenn auch ein örtliches Recidiv oder eine Metastasierung nicht ausgeschlossen werden können. Selbst beim Vorliegen von solitären

Fernmetastasen soll die Nephrektomie durchgeführt werden. Köhrer (16) berichtet von 10 Patienten, die trotz Lungenmetastasen nephrektomiert wurden. Dabei ging er von der Erwartung aus, die Allgemeinintoxikation durch das zerfallende Hypernephrom zu beseitigen und damit zugleich eine bedrohliche Blutungsquelle auszuschalten.

Eine Zurückbildung der Lungenmetastasen nach der Operation war aber dabei nicht zu beobachten. Lediglich bei einem Patienten blieben die Lungenmetastasen stationär.

Von den an unserem Strahleninstitut zur Behandlung gelangten 179 Hypernephromen war bei 154 Patienten die Nephrektomie durchgeführt worden, während sich die übrigen als primär inoperabel erwiesen hatten. Die Unmöglichkeit der operativen Entfernung des Tumors ergab sich durch den Befund der Metastasierung und durch die massive Verwachsung des Tumors mit der Umgebung. Bei 7 Patienten wurde trotz des Vorhandenseins von Lungenmetastasen die Radikaloperation durchgeführt.

Leider wird die Diagnose aus verschiedenen Gründen oft erst dann gestellt, wenn der Tumor bereits in einem fortgeschrittenen bzw. inoperablen Stadium ist. In solchen Fällen muß man auf die Strahlentherapie zurückgreifen. Berner (3) gibt folgende Indikationen zur Strahlenbehandlung an:

1. a) inoperable Geschwülste ohne klinisch nachweisbare Metastasen,
- b) präoperative Bestrahlung

2. vereinzelt Fernmetastasen mit oder ohne Bestrahlung des Primärtumors
3. Nachbestrahlung bei subtotal entfernter Geschwulst
4. Nachbestrahlung bei radikal entfernter Geschwulst.

In der Bestrahlungsmethodik am hiesigen Institut wurden konventionelle Röntgenstrahlen und seit 1960 die Telekobaltbestrahlung angewendet. Von den oben angeführten Patienten wurden nur 30 bei der Stehfeldbestrahlung mit konventionellen Strahlungen behandelt. Bei den anderen Patienten nutzt man in der Tiefentherapie die γ -Strahlen des Kobalt 60 aus, die zu Bewegungsbestrahlungen benutzt werden können. Die Bewegungsbestrahlung hat nach Wachsmann und Barth (30) gegenüber der Stehfeldbestrahlung bei feststehender Strahlenquelle Vorteile.

Von Autoren aller medizinischen Fachrichtungen ist bei der Behandlung des malignen Melanoms mehrfach darauf hingewiesen worden, daß mechanische Verletzungen - und hierzu zählt auch jeder chirurgische Eingriff - bei dieser Geschwulst außerordentlich häufig zu einem starken Wachstum und zur Tochtergeschwulstabsiedelung führt. Deshalb ist auch die Probeexcision zu diagnostischen Zwecken beim Melanom kontraindiziert. Nach Müller-Miny (24) wurden mit reiner Röntgennahbestrahlung gute Behandlungsergebnisse erzielt. Stewart und Mitarbeiter (29)

haben die Indikation zur Bestrahlung nur bei sehr fortgeschrittenen oder desolaten Fällen gestellt, in allen anderen sind sie rein chirurgisch oder mit einer kombinierten Behandlung (Excision, Vor- und Nachbestrahlung) vorgegangen.

Richtlinien unserer Behandlung sind die Entfernung des Primärtumors weit im Gesunden und die anschließende Röntgentherapie. 55 Patienten wurden nur strahlentherapeutisch behandelt.

Methodik

Wir wollen mit unserer Untersuchung die Häufigkeit und Dynamik der Metastasierung analysieren. Hierzu ist eine quantitative Bestimmung der Größenänderung der Tochtergeschwülste erforderlich. Das ist praktisch nur möglich bei intrapulmonalen Metastasen durch Messung der Änderung des Durchmessers bei zeitlich aufeinanderfolgenden Röntgen-Vergleichsaufnahmen.

Auf den Röntgenbildserien (in 4 Fällen beim Hypernephrom und in 1 Fall beim Melanom waren nur 1 Röntgenaufnahme vorhanden) wurden die Durchmesser der als Rundherd imponierenden Lungenmetastasen gemessen und in ein semi-logarithmisches Raster eingetragen, der Durchmesser auf der logarithmisch geteilten Ordinate und die Zeit auf der linear eingeteilten Abszisse. Außerdem muß in diesem Zusammenhang der Begriff "Verdoppelungszeit" erklärt werden. Wenn wir eine Geschwulst bis zu ihrem Anfang zurückverfolgen und annehmen, daß alle Zellen eines Tumors an der Vermehrung teilnehmen, so entstehen nach Teilung der ersten Geschwulstzelle aus den beiden Tochterzellen 4 neue Zellen und daraus 8, 16, 32, 64, d.h. mit steigender Zellzahl nimmt das Volumen der Geschwulst zu. Dieses exponentielle Tumorwachstum wird von Collins und Mitarbeitern angenommen. Außerdem wurde von ihnen erstmals der Begriff Verdoppelungszeit in die klinische Betrachtung der Geschwulstkrankheit eingeführt.

Er gründet sich auf die Volumenzunahme des Tumors in der Zeit (18). Das Volumen der von uns näher untersuchten Lungenmetastasen wurde aus den Durchmessern berechnet, die auf den Röntgenaufnahmen direkt in mm gemessen wurden. Die Verdoppelungszeit wurde graphisch bestimmt nach der logarithmischen Darstellung der Volumen-Zeit-Kurve oder rechnerisch nach (9):

$$t_0 = \text{Verdoppelungszeit} = \frac{t \log 2}{\log \frac{V_t}{V_0} - \log V_0}$$

Allerdings gibt die Formel der Tumorverdoppelungszeit die tatsächlichen Verhältnisse nicht genau an, sondern liefert uns nur Näherungswerte. Mit Hilfe der graphischen Darstellung kann man den Entstehungszeitpunkt der Tumorabsiedelung ermitteln und danach die spontane von der provozierten Metastasierung unterscheiden. Spontane Metastasen entstehen ohne erkennbaren Anlaß vom Primärtumor aus. Von provozierten Metastasen sprechen wir dann, wenn bei chirurgischen Eingriffen Krebszellen sich vom Primärtumor ablösen, die bei der Passage des Lungenfilters abgefangen und dort durch Vermehrung bei genügender Zeit und Zahl zu Metastasen werden. Das Beispiel einer provozierten Metastasierung zeigt die folgende graphische Darstellung (19).

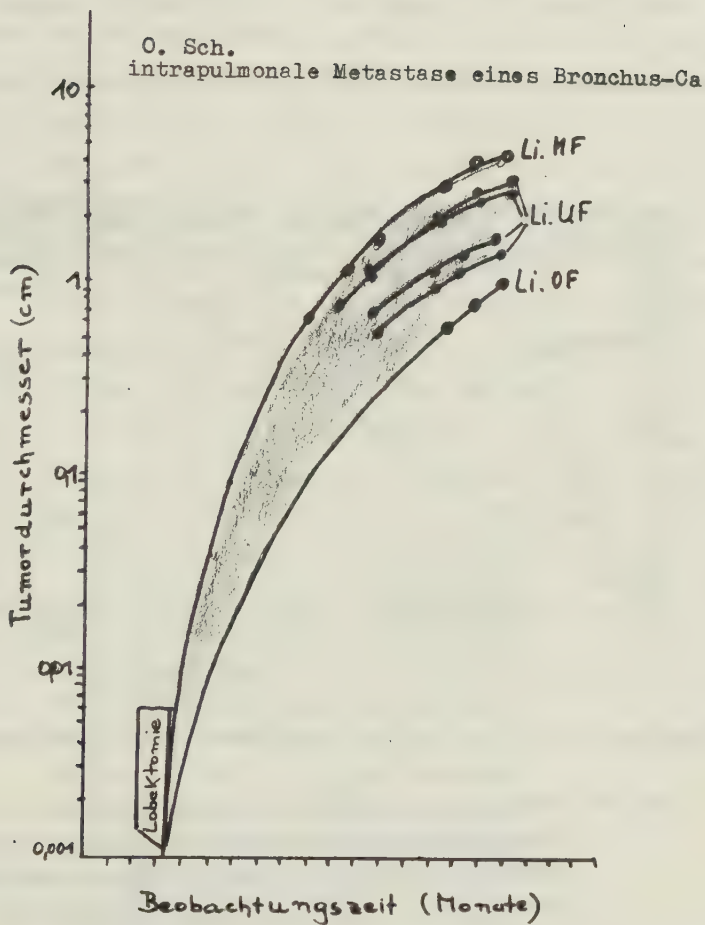


Abb. 100. Scho., 60 Jahre, , intrapulmonale Metastasen
eines durch Lobektomie entfernten Bronchus -Ca.

Maligne Tumoren haben verschiedene Verdopplungszeiten, die jeweils zur Differentialdiagnose herangezogen werden können. Vergleiche dazu die folgende Abbildung (18):

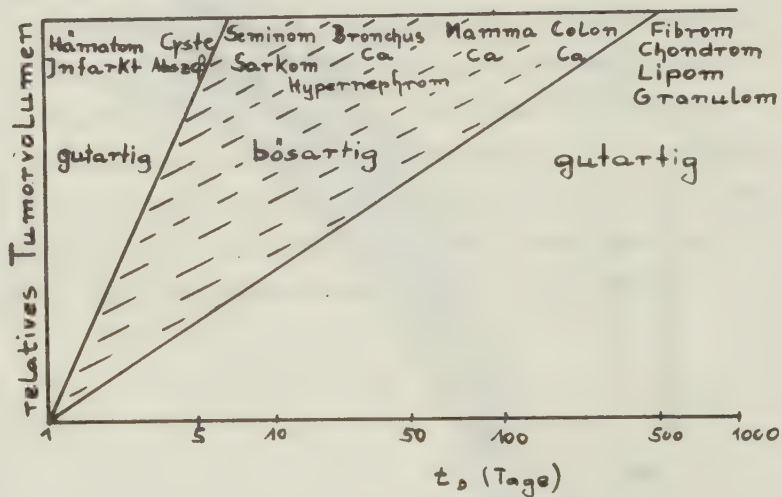


Abb. 11 Verdopplungszeiten von Lungenrundherden bei gut- und bösartigen Prozessen: Möglichkeit der differentialdiagnostischen Abgrenzung von Lungenrundherden bei Vorliegen einer Röntgenverlaufskontrollaufnahme

"Die Verdopplungszeiten von malignen Tumoren liegen zwischen 6 und 600 Tagen; Semine, Hypernephrome und Sarkome bei niedrigen Werten, Bronchialkarzinome im allgemeinen im mittleren Bereich, Mammakarzinome und Darmtumore bei höheren Verdopplungszeiten. Gutartige Prozesse sind außerhalb dieses Bereichs zu finden (18)".

Die Malignität einer Geschwulst ist nicht allein von der Größe der Verdopplungszeit abhängig. Es spielt auch die Neigung zur Metastasierung eine Rolle und an welcher Stelle im Krankheitsverlauf zeitlich die Schwelle der diagnostischen Erkennbarkeit liegt. Weiterhin müssen wir einerseits die Metastasierung in Beziehung zum Primärtumor setzen, andererseits berücksichtigen, daß das Wachstum des Primärtumors wesentlich vom Tumorträger abhängt. "Der Tumor wächst zügellos, aber nicht autonom!" (21). Nathan, Collins und Adams zeigten, daß das Tumorstadium abhängig ist von der Lebensdauer eines Lebewesens. Außerdem paßt sich die Tumorzelle dem Lebensrhythmus des Wirtes an: Tumoren wachsen bei Patienten in höherem Lebensalter langsamer als bei jungen Menschen. Dazu die folgende Abbildung (21):

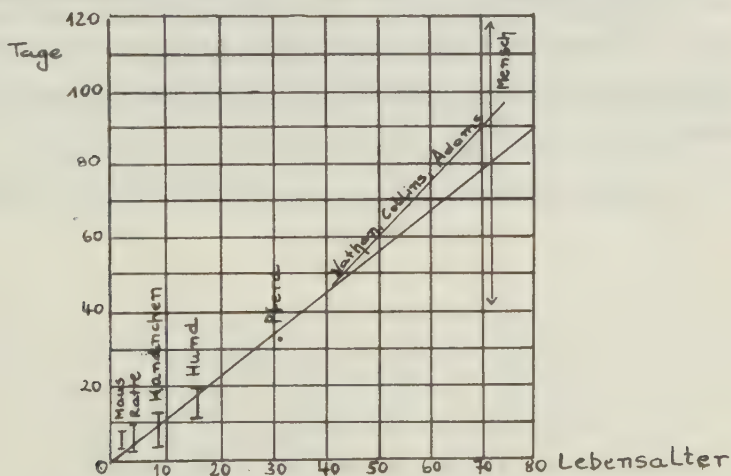


Abb. 12 Tumorstadium (t_d) in Abhängigkeit von Lebenserwartung bzw. Lebensalter des Tumorträgers

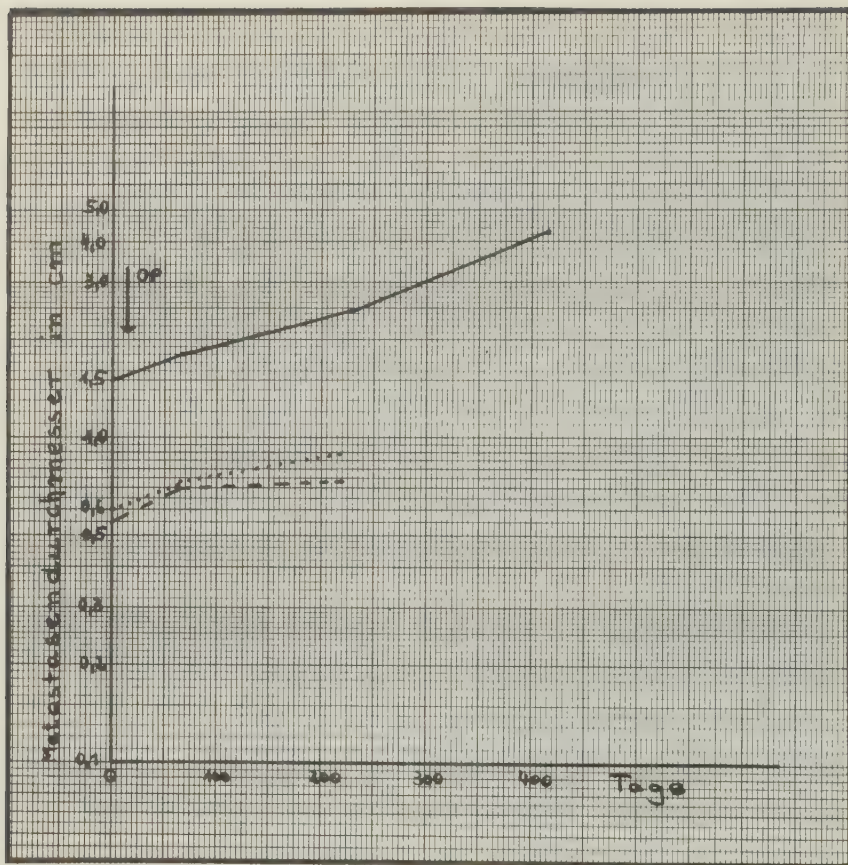
Eine besondere Bedeutung kommt der Frühdiagnose von Tumoren zu. Bei der klinischen Diagnostik wird ein oberflächlicher Tumor erst gesehen bzw. getastet, wenn er die Größe zwischen 3 und 6 mm erreicht hat. In der Röntgendiagnostik müssen die in der Lunge gelegenen Tumoren oder Metastasen mindestens einen Durchmesser von 8 mm haben. Nach der bereits ausgeführten Berechnung der Verdopplungszeit hat ein Tumor von 8 mm dann bereits 30 Verdopplungen mitgemacht. Wenn wir von dem Beispiel des Seminoms, einem schnell wachsenden Tumor ($t_D = 20 - 60$ Tage), ausgehen und die klinisch erkennbare Tumorgroße von 1 cm entsprechend 30 Verdopplungen berücksichtigen, so ist die Zeit des Risikos bei diesem Tumor schon nach 30×20 Tagen bis 30×60 Tagen nach der Operation des Primärtumors abgelaufen, also nach minimal 600 bis maximal 1800 Tagen. Wenn nach dieser Zeit keine neue Metastase aufgetreten ist, kann eine dauernde Tumorfreiheit angenommen werden (9).

Ergebnisse

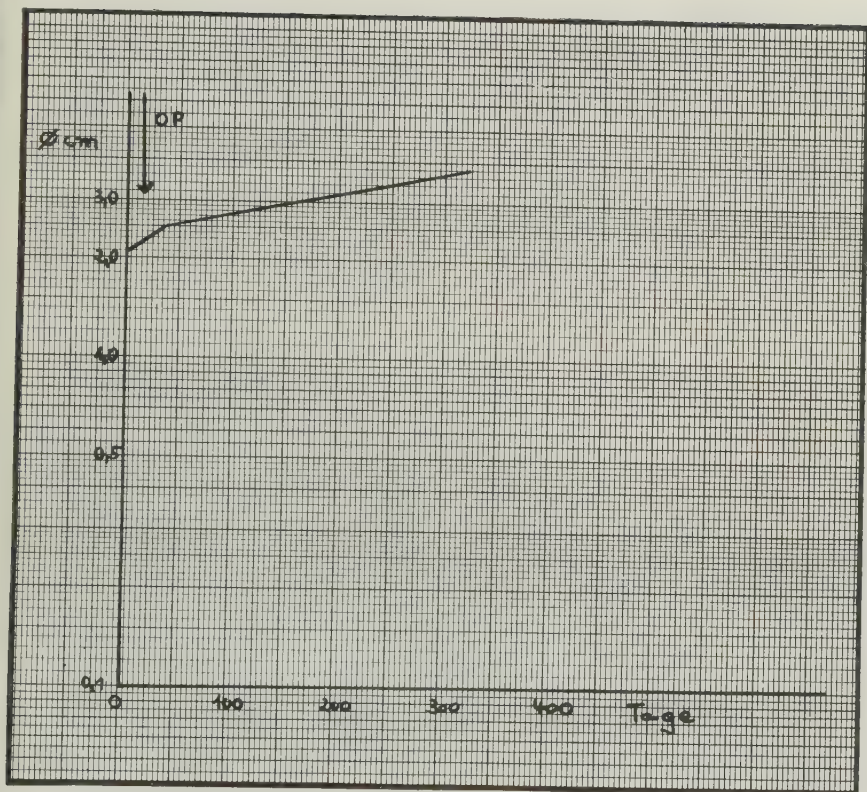
Das Beobachtungsgut des Strahleninstitutes der Freien Universität Berlin umfaßt 179 Krankengeschichten von Patienten mit einem hypernephroiden Carcinom. Von diesen Fällen fanden sich 36 Patienten (= 20,1%) mit Lungenmetastasen , von denen 21 auf dem Röntgenbild meßbar waren und näher ausgewertet wurden. Die Verlaufsbeobachtungen sind von Seite 30 bis 47 im einzelnen dargestellt. Bei den 15 hier nicht aufgezeigten Patienten mit Lungenmetastasen bestanden massive Hilusverdichtungen und carcinomatöse Pleuritiden.

Bei den 119 Fällen von Melanomen hatten 4 Patienten (=4,2%) auf dem Röntgenbild meßbare Lungenmetastasen , die von Seite 48 bis 51 zusammengefaßt sind.

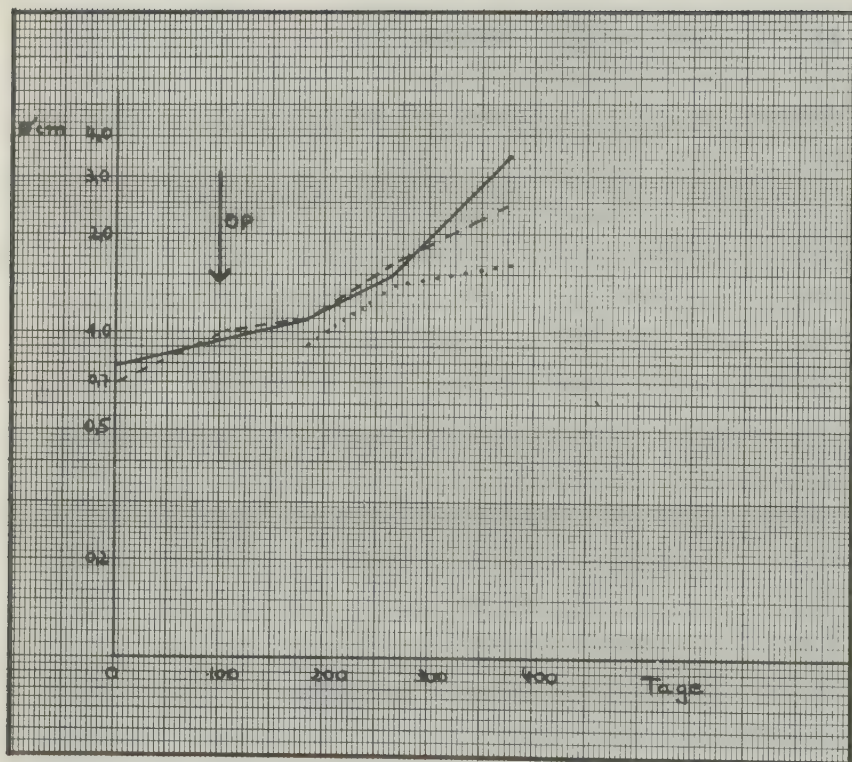
Zu den folgenden graphischen Darstellungen ist zu bemerken, daß die durchgehend gezeichnete Kurve die 1 Metastase bezeichnet, die gestrichelte die 2., die gepunktete die 3.



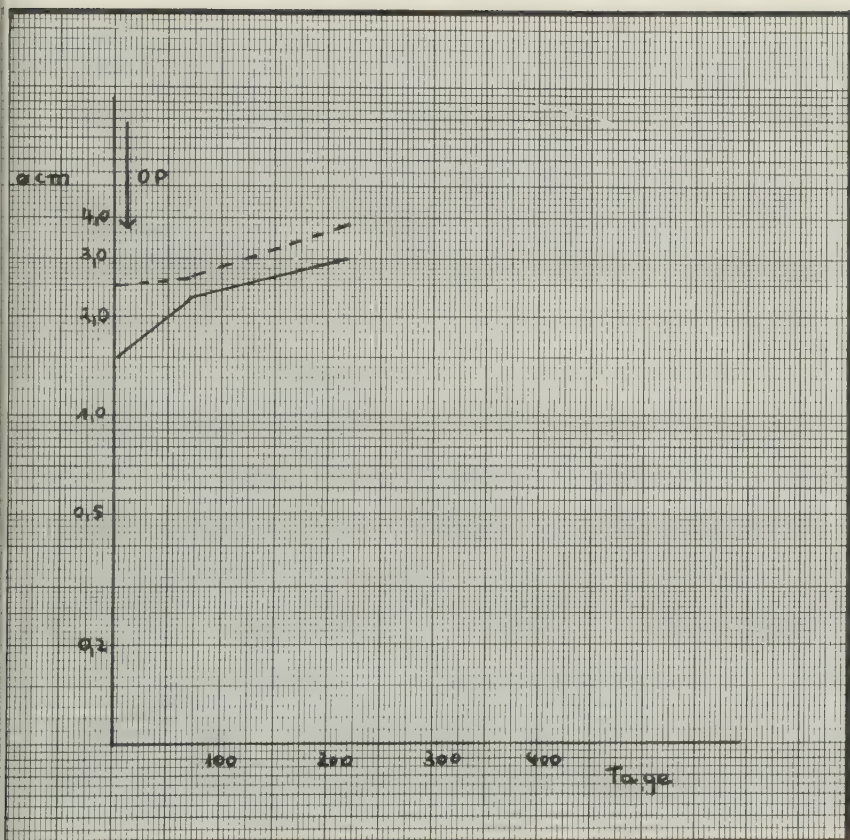
Fall 1 : B. H. , 71 Jahre, ♀, kleinfaustgroßes hypernephroides Ca.,
Diagnosestellung : 1959, OP: 20.6.1961, danach Cobalt,
Metastasen vor der OP,
Überlebenszeit : 1 Jahr,
Volumenverdoppelungszeit : 100 Tage;



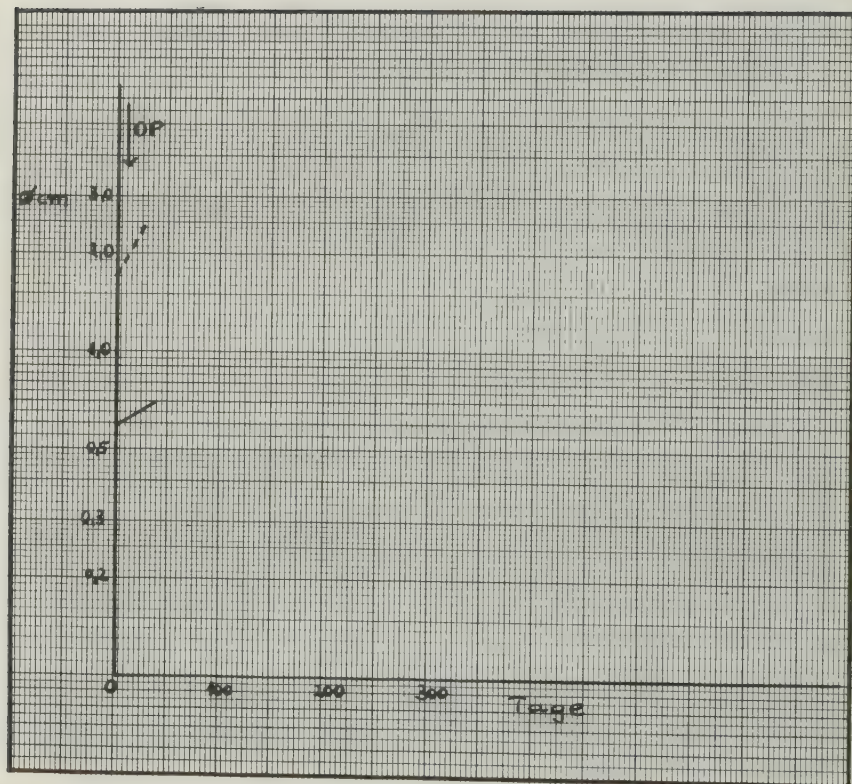
Fall 2 : H. E. , 54 Jahre, ♀ , k ndskopfgroßes hypernephroides Ca.,
Diagnosestellung : Januar 1962, OP:17.4.62, danach Cobalt,
Metastasen vor der OP,
Überlebenszeit : 1 Jahr,
Volumenverdoppelungszeit : 60 - 150 Tage;



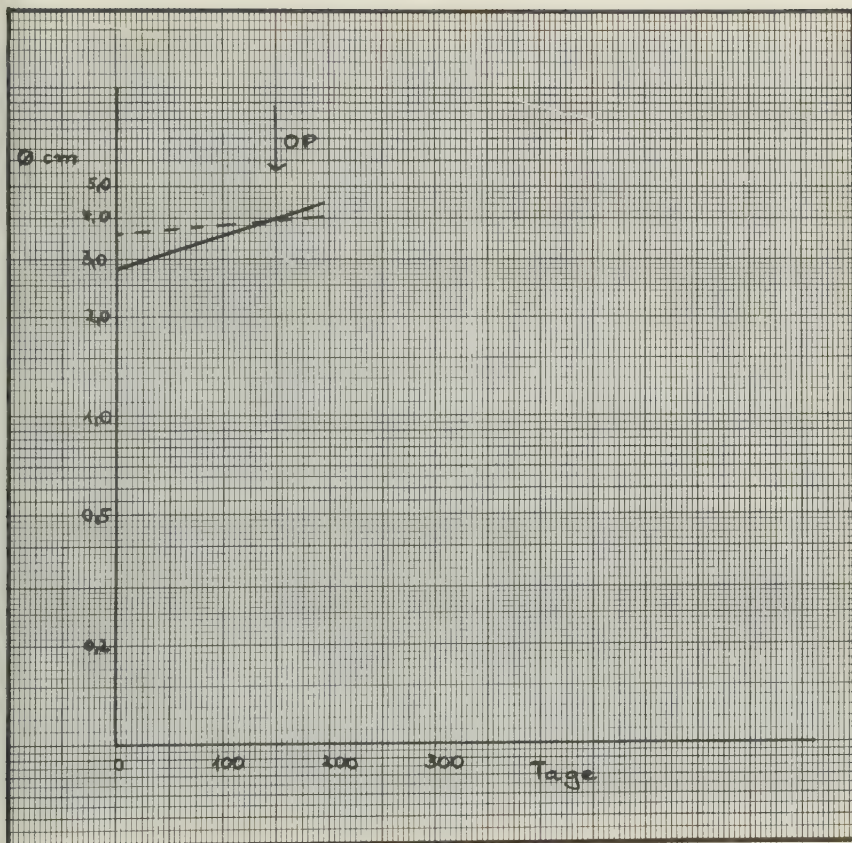
Fall 5: L. K., 44 Jahre, ♂, apfelgroßes hypernephroides Ca.,
Diagnosestellung : 1963, OP: April 1964, danach Cobalt,
Metastasen vor der OP,
Überlebenszeit : 1 Jahr,
Volumenverdoppelungszeit : 47 - 150 Tage ;



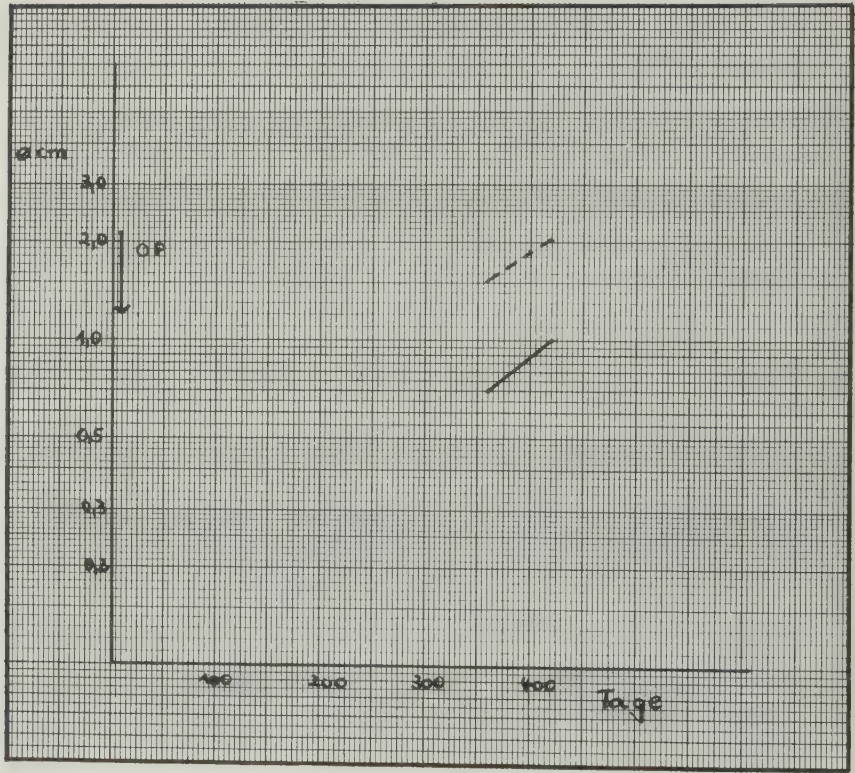
Fall 6 : N. K., 46 Jahre, ♂, dop eltfaustgroßes hypernephroides Ca.
 Diagnosestellung: Febr. 1961, OP: 23.10.61, danach Cobalt,
 Metastasen vor der OP,
 Überlebenszeit : 1 Jahr,
 Volumenverdoppelungszeit : 30 - 100 Tage ;



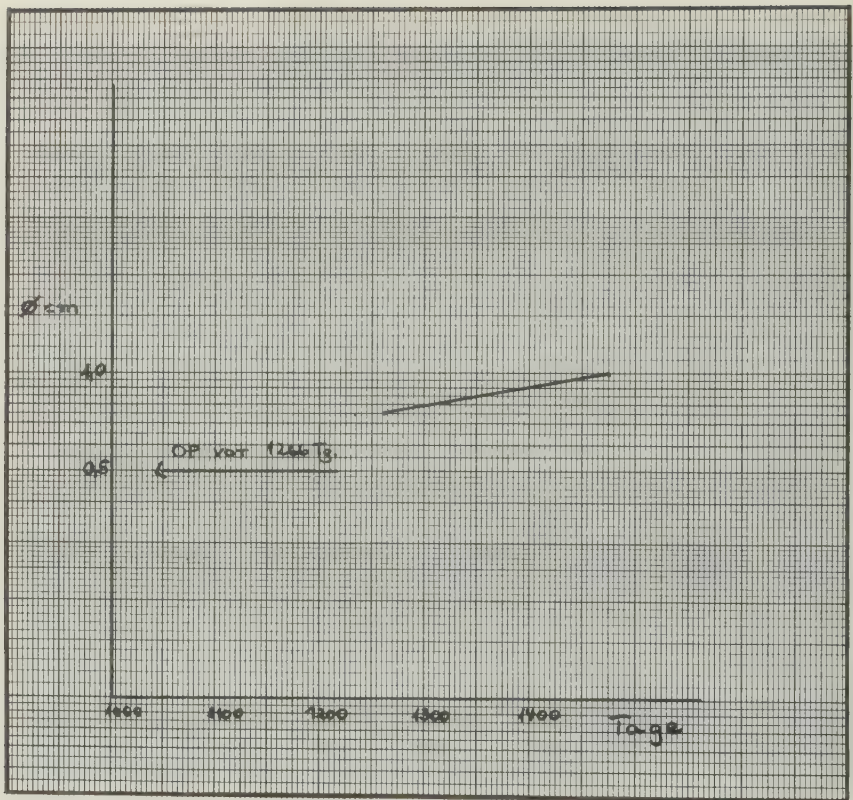
Fall 7 : H. A., 72 Jahre, ♀, Größe des Tumors nicht bestimmbar,
Diagnosestellung: Jan. 1964, Probelaparatomie: 8.8.1964,
danach Cobaltbestrahlung, -
Metastasen vor der OP,
Überlebenszeit: 1/2 Jahr,
Volumenverdoppelungszeit: 40 Tage ;



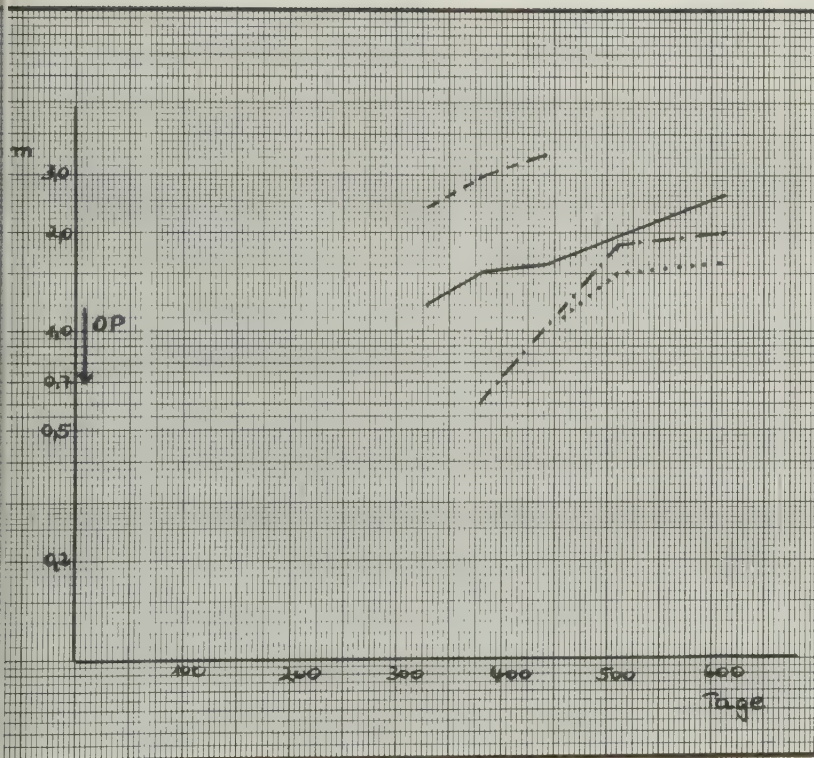
Fall 8 : J. H. , 53 Jahre, ♂, Tumor ist inoperabel,
 Diagnosestellung : März 1960, OP : Juli 1960,
 Metastasen vor der OP,
 Überlebenszeit: 1 1/2 Jahre,
 Volumenverdopplungszeit: 100 Tage ;



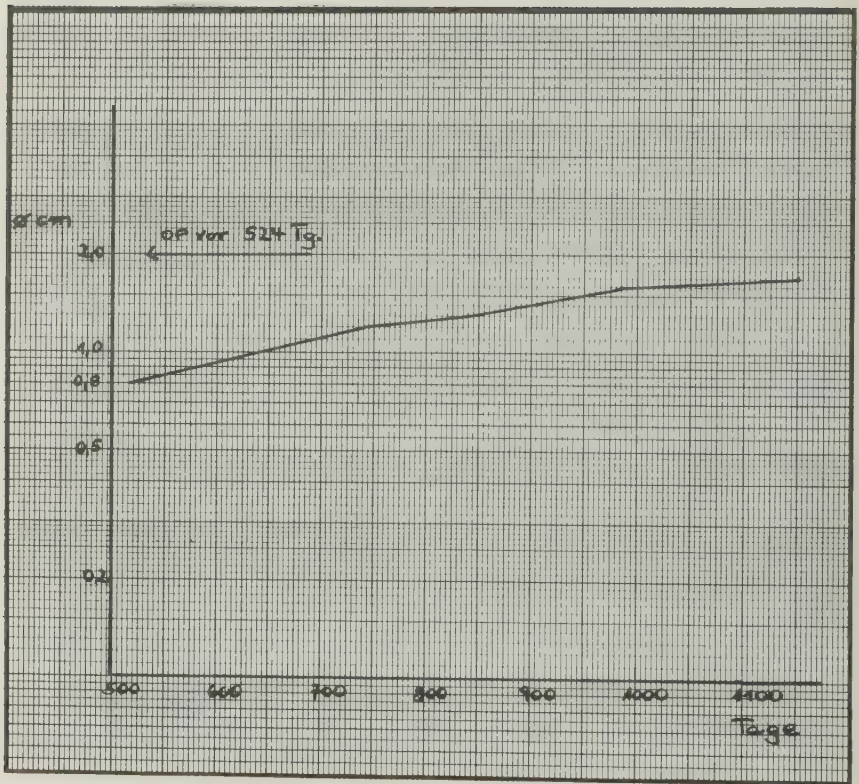
Fall 9 : V. M. , 63 Jahre, ♀ , kindskopfgroßes hypernephroides
Diagnosestellung : Juli 1964, OP:11.9.64, danach Cobs
Keine Metastasen vor der OP ,
Überlebenszeit: 1 1/2 Jahre,
Volumenverdoppelungszeit: 40 Tage ;



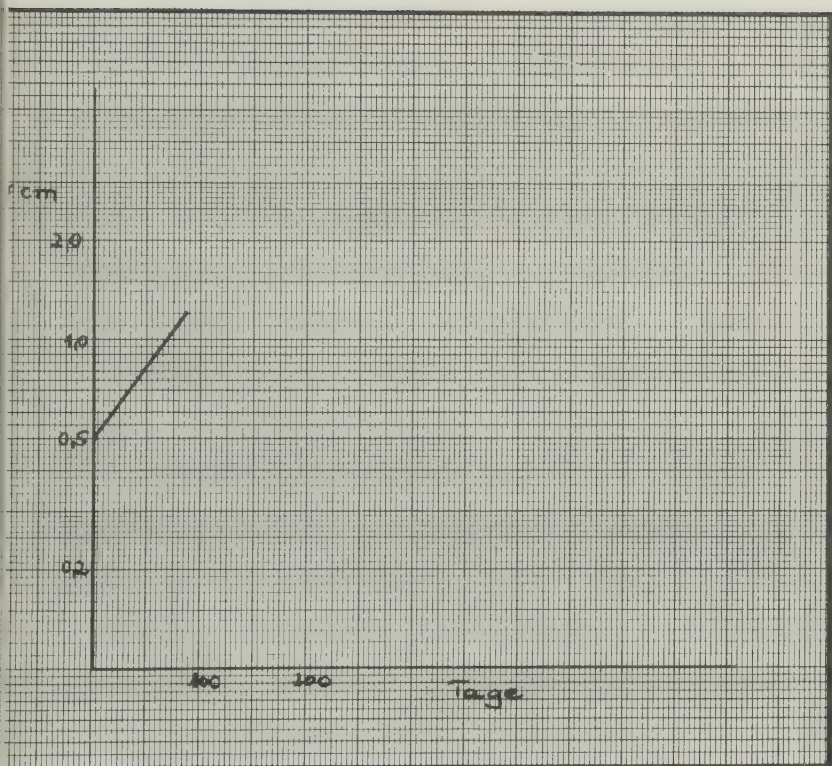
- Fall 11 : B. W. , 55 Jahre, , mannsfaustgroßes hypernephroides Ca
Diagnosestellung : 1958, OP: 7.4.1959, danach Cobalt,
Keine Metastasen vor der O.,
Überlebenszeit: 4 1/2 Jahre,
Volumenverdoppelungszeit : 300 Tage ;



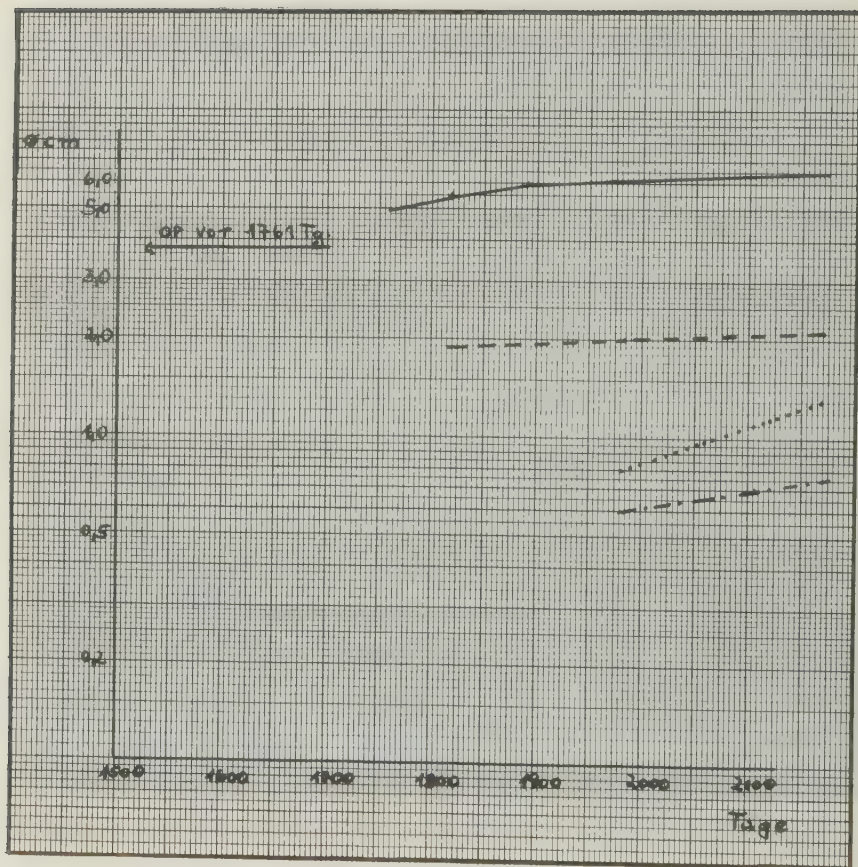
Fall 12 : H. K. , 56 Jahre, ♂, faustgroßes hypernephroides Ca.,
 Diagnosestellung : Juni 1958, OP: 23.10.1958, danach Cobalt
 Keine Metastasen vor der OP,
 Überlebenszeit : 3 Jahre,
 Volumenverdoppelungszeit : 60 Tage ;



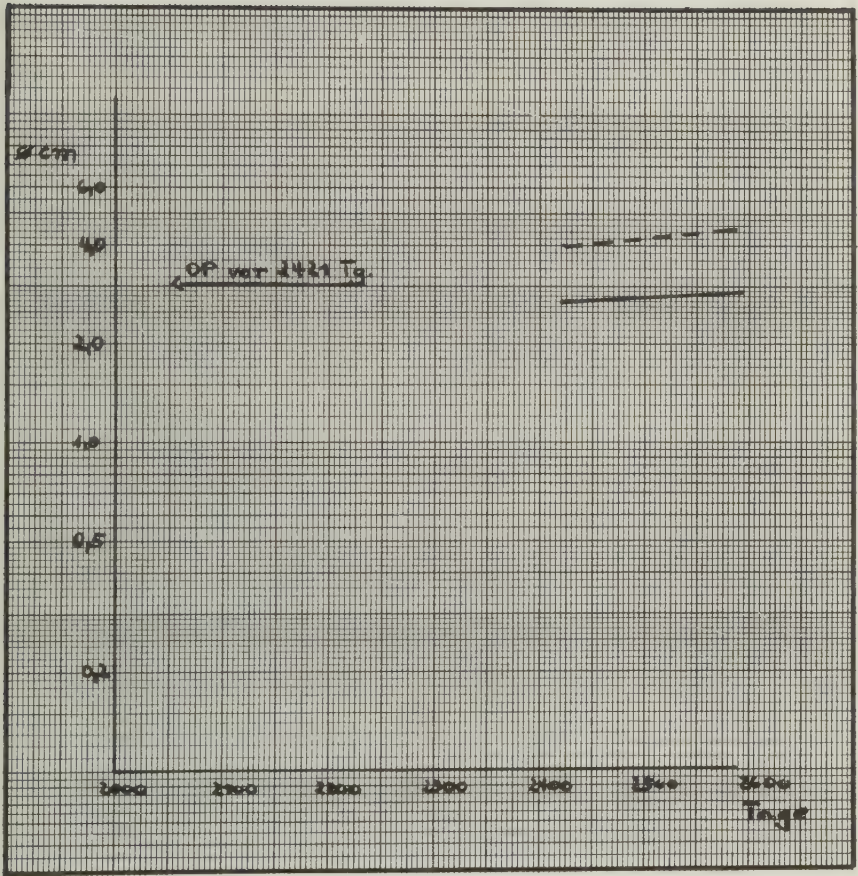
Fall 13 : S. W. , 58 Jahre, ♂, apfelgroßes hypernephroides Ca.,
Diagnosestellung : Anfang 1963, OP: 19.6.63, danach Cob
Keine Metastasen vor der OP ,
Überlebenszeit : 3 Jahre,
Volumenverdoppelungszeit : 100 - 160 Tage ;



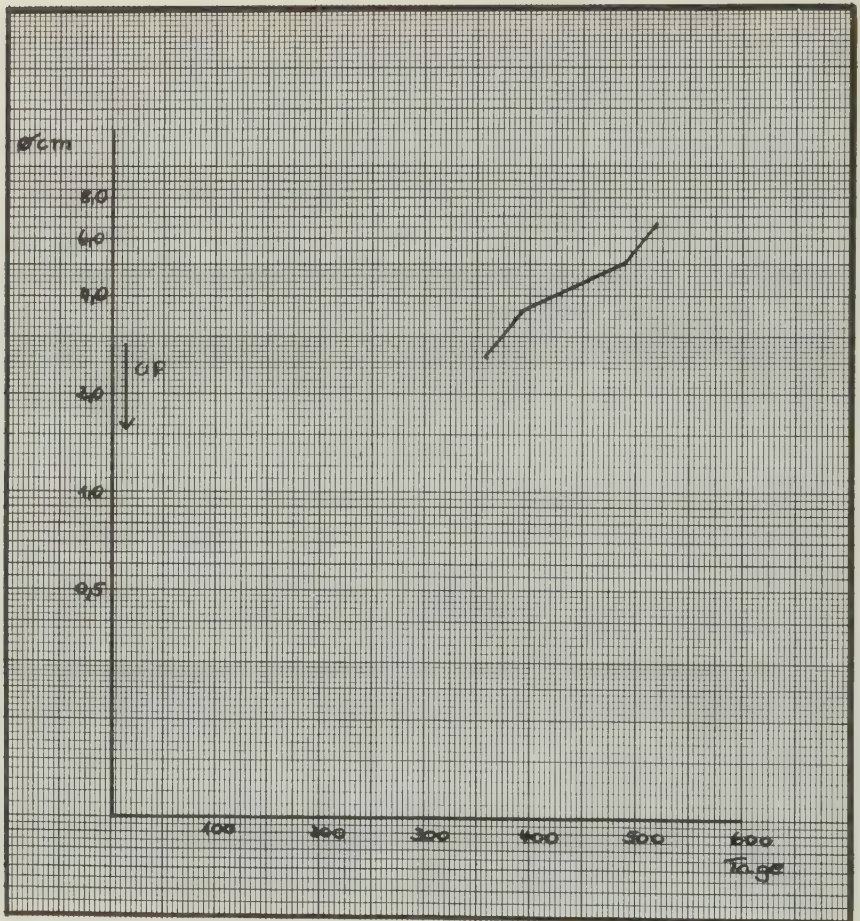
all 14 : W. J. , 55 Jahre , ♀ , überkindskopfgroßes hypernephroides
Ca.,
Diagnosestellung : Dezember 1956, wegen carcinomatöser
Pleuritis keine OP,
Überlebenszeit : 1 Jahr ;



Fall 15 : G. A., 43 Jahre, ♀, 3 kg schwerer Tumor (siehe S. 56),
 Diagnosestellung : 1953, OP : 16.12.1954, danach Cobalt,
 Keine Metastasen vor der OP,
 Überlebenszeit : 8 Jahre ,
 Volumenverdoppelungszeit : 80 - 200 Tage ;



Fall 16 : S. H. , 56 Jahre, ♂, apfelgroßes hypernephroides Ca.,
 Diagnosestellung : - , OP: 9.3.1959, danach Cobalt,
 keine Metastasen vor der OP,
 Überlebenszeit : 7 Jahre,
 Volumenverdoppelungszeit : 400 Tage ;



Fall 17 : W. A. , 74 Jahre, , apfelgroßes hypernephroides Ca.,
Diagnosestellung April 1962, OP : 11.7.62, danach Cobalt,
Keine Metastasen vor der OP,
Überlebenszeit : 2 Jahre,
Volumenverdopplungszeit : 30 Tage ;

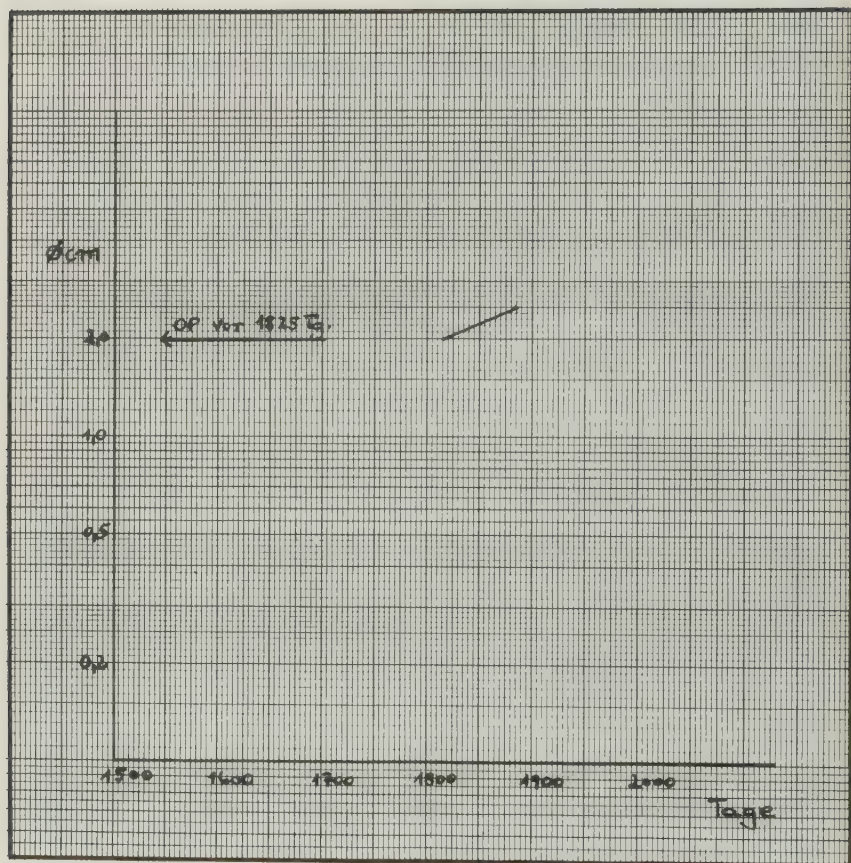
Die Fälle 18 - 21 fassen wir zusammen, da nur einmalig Metastasen gemessen werden konnten und sich deshalb eine graphische Darstellung erübrigt.

Fall 18: J. W. , 57 Jahre, ♂, faustgroßes hypernephroides Ca.,
Diagnosestellung: 1965, OP: 27.2.1958, danach Cobalt,
1 Metastase 1,0-1,2 cm groß 11 Tage vor der OP,
Überlebenszeit : 1 Jahr ;

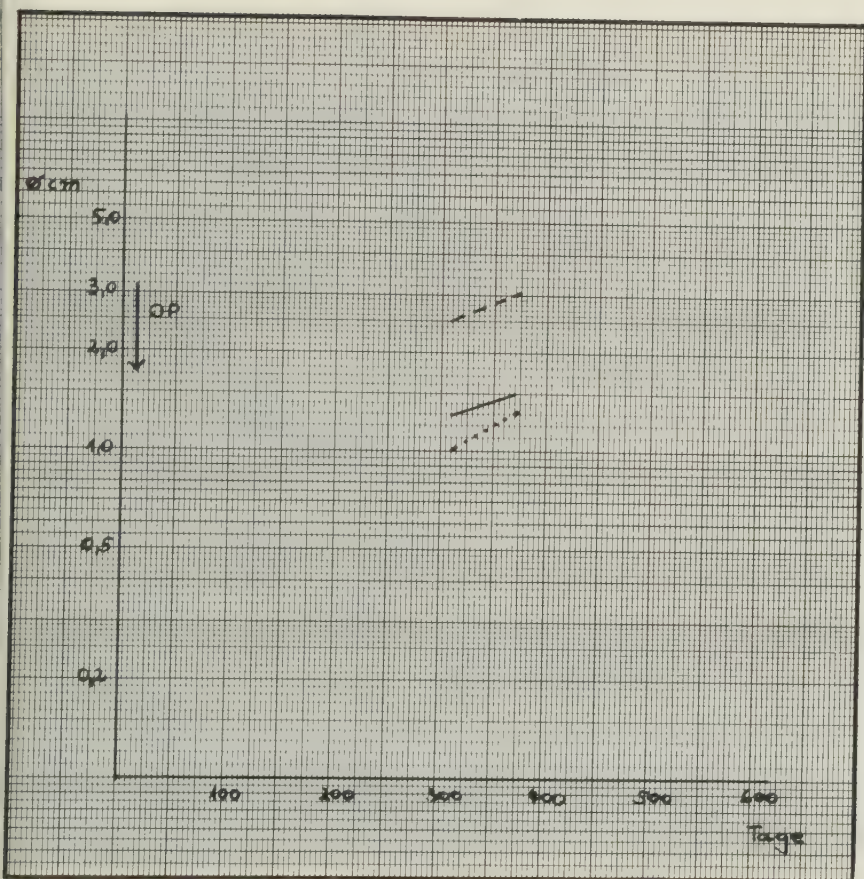
Fall 19: K. G. , 60 Jahre, ♂, Größe des Tumors wegen inoperablen
Stadiums nicht zu bestimmen, Probelaaparatomie: 1955,
1 Metastase 1,2 cm 7 Jahre nach der OP,
Überlebenszeit : 7 Jahre ;

Fall 20: S. W. , 62 Jahre, ♂, faustgroßes hypernephroides Ca.,
Diagnosestellung: Okt. 1957, OP: 7.3.1958, danach Cobalt,
Multiple Metastasen 2 cm groß 101 Tage nach der OP,
Überlebenszeit : 1 Jahr ;

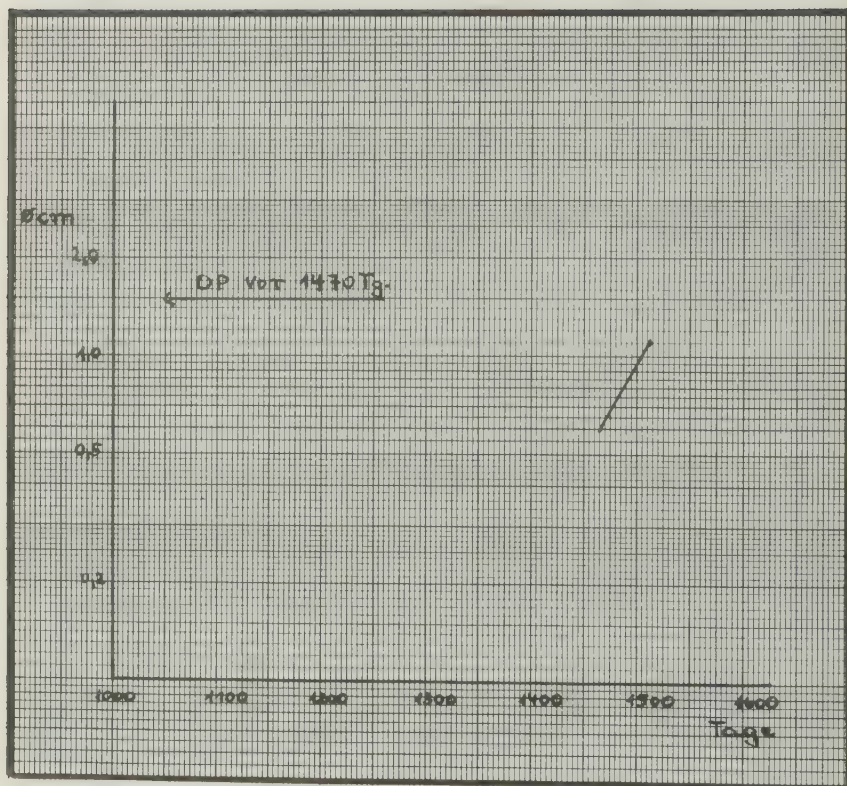
Fall 21: S. F. , 66 Jahre, ♂, überkindskopfgroßes hyperneph-
roides Ca.,
Diagnosestellung: Juni 1959, OP: 6.8.1959,
1 Metastase 1,4 cm groß 40 Tage nach der OP,
Überlebenszeit : 1/4 Jahr.



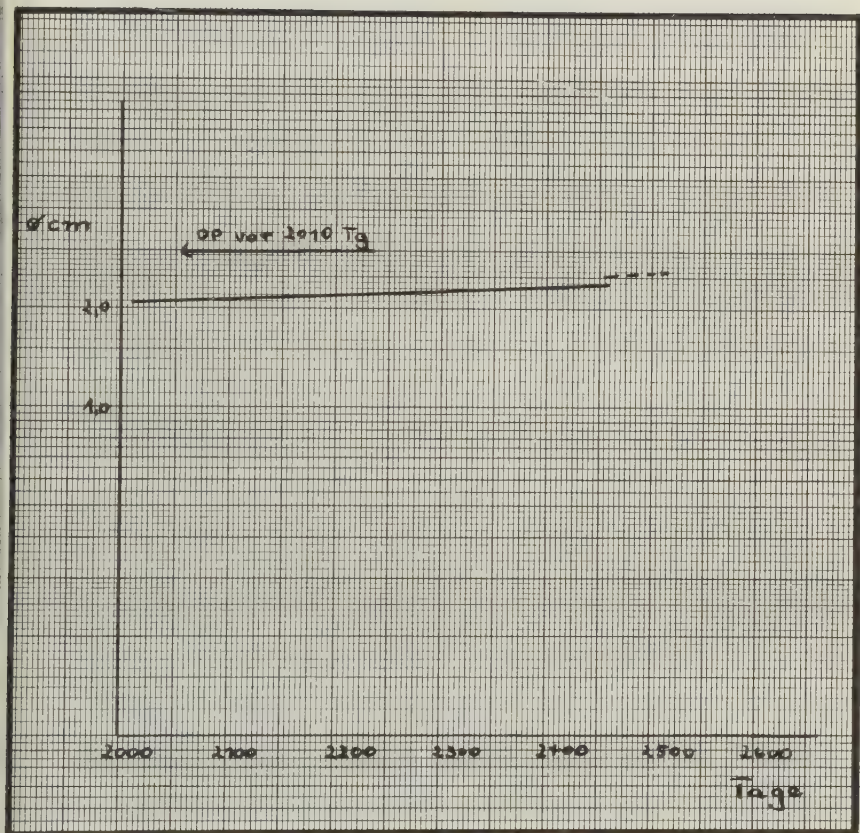
Fall 1 : L. W. , 58 Jahre, ♂ , Melanoblastom am linken Auge,
 Diagnosestellung : 1954 , OP : Mai 1954 Entfernung des
 Melanoms, 1958 Enucleation, lokale Nachbestrahlung,
 Keine Metastasen vor der OP,
 Überlebenszeit : 6 Jahre ,
 Volumenverdoppelungszeit: 70 Tage ;



Fall 2 : B. H. , 53 Jahre, ♂ , "Warze" am rechten Zeigefinger bis Taubenaigröße,
 Diagnosestellung : Oktober 1956, OP: 8.7.1957 Entfernung des Zeigefingers,
 Keine Metastasen vor der OP,
 Überlebenszeit : 2 Jahre,
 Volumenverdoppelungszeit: 75 Tage ;



Fall 3 : S. K. , 56 Jahre, ♀, Melanom am rechten Unterschenkel,
 Diagnosestellung: Januar 1960, OP: Jan. 1960 Entfernung
 des Melanoms,
 Keine Metastasen vor der OP,
 Überlebenszeit : 5 Jahre,
 Volumenverdoppelungszeit: 30 Tage ;



Fall 4 : Z. G. ,45 Jahre, ♀, kleiner "Knoten" im mittleren Drittel
des Trapeziusmuskels,
Diagnosestellung : 1951, OP: 1954 Entfernung, Röntgen-
bestrahlung, anschließend OP eines Narbenrezidivs,
Keine Metastasen vor der OP,
Überlebenszeit : 5 Jahre,
Volumenverdoppelungszeit: 450 Tage ;

Diskussion und Folgerungen aus den eigenen Messungen

Wir wollen nun die Kurven nach Grundsätzen, die wir in Material und Methodik geschildert haben, kritisch betrachten. Die Kurven mit spontanen und provozierten Metastasen wollen wir getrennt diskutieren. Dabei kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

Allgemein gilt, daß wir bei den uns vorliegenden Fällen eine Abhängigkeit der Metastasen von der Größe des Primärtumors nicht feststellen können, weder die Größe noch die Anzahl der Metastasen betreffend. Eine Korrelation der Metastasenverhältnisse (Größe, Anzahl) zu der Größe des Primärtumors ist, wie wir auch aus der Literatur entnehmen können, mit den uns zugänglichen quantitativen Kriterien (z.B. Ausmessen der Tumorgroße auf Röntgenbildern) nicht möglich. Eine Beziehung zwischen dem Wachstum der Primärgeschwulst bzw. Häufigkeit der Metastasierung und optimaler Heilquote konnte bei den eigenen Fällen nicht gefunden werden.

Von den untersuchten Fällen mit Hypernephrom haben 8 Patienten auswertbare Lungenmetastasen, die bereits vor der Operation entstanden sind. Das sind die Patienten mit den spontanen Metastasen. Die Verdopplungszeit (t_D) dieser Gruppe liegt zwischen 47 und 150 Tagen. Eine Beziehung zwischen der Verdopplungszeit (t_D) einerseits und dem Lebensalter des Kranken oder der Tumorgroße andererseits können wir nicht finden. Bei der Verlaufsbeobachtung der Kurven

fällt eine unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit auf. Wir können diese quantitativ aus dem Anstieg der Kurve erfassen. Die Winkelgröße, die die Kurven mit der Abszisse in dem dargestellten Raster bilden, stellen das Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit dar. Die Abbildung auf der folgenden Seite gibt Durchschnittswerte von Volumen-Verdopplungszeiten und Winkelgraden der gemessenen Hypernephrome und Melanome im halblogarithmischen Raster wieder. Die Metastasen bei den Fällen 1 und 2 zeigen vor der Operation bis ca. 30 Tagen postoperativ einen Anstieg von 35 Grad. Danach beträgt die Winkelgröße nur 10 Grad. Ähnlich verhält sich der Fall 6: 60 Tage postoperativ geht der Anstieg von 40 Grad auf 15 Grad zurück. Bei diesen Verläufen wäre zu fragen, ob wir von einem Behandlungseffekt (z.B. Operation) sprechen können oder aber die Regression der Metastasen auf allgemeine Resistenzminderung und postoperative Schwäche des Patienten zurückzuführen ist. Bei Fall 5 zeigen zwei Metastasen einen Anstieg von 15 Grad bis 130 Tage nach der Operation. Danach läßt sich röntgenologisch eine weitere Metastase nachweisen, die wie die Metastasen bei Fall 1 und 2 einen Anstieg von 35 Grad zeigt. Wir können hier von einem neuen Metastasenschub sprechen, der sich von den bereits länger bestehenden durch eine raschere Wachstumstendenz unterscheidet. Bei den Fällen 3, 4 und 7 finden wir eine rasche Wachstumstendenz der Metastasen, Anstiege bis zu 60 Grad; leider sind hier postoperativ keine weiteren Röntgenaufnahmen vorhanden und somit auszuwerten.

Fall	Tumorverdoppe- lungszeit (t ₀) in Tagen	Winkelgrade der Wachstums- kurve in Grad
1	100	20
2	60 - 150	20
3	130	15
4	45	25
5	47 - 150	30
6	30 - 100	25
7	40	40
8	100	20
9	40	40
10	25	45
11	300	10
12	60	40
13	100 - 160	15
15	80 - 200	10
16	400	5
17	30	40
Hypernephrom		
1	70	30
2	75	20
3	30	60
4	450	5
Melanom		

Abb. 13 Durchschnittswerte von Volumen - Verdoppelungszeiten und Winkelgraden der gemessenen Hypernephrome und Melanome

Bei den Fällen mit provozierten Metastasen (9 Patienten haben auswertbare Lungenmetastasen) vergingen etwa 100 bis 2400 Tage, bis Metastasen röntgenologisch diagnostiziert werden konnten. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist abhängig von dem zeitlichen Auftreten der Metastasen, z. B.

bei Fall	9	beträgt der Anstieg	350 Tg. nach d. OP	40 Grad
" "	10	" "	" 130	" " " " ca.45 "
" "	12	" "	" ca.300	" " " " ca.40 "
" "	17	" "	" 350	" " " " ca.40 "
" "	11	" "	" 1260	" " " " 10 "
" "	13	" "	" 520	" " " " 15 "
" "	15	" "	" 1760	" " " " 10 "
" "	16	" "	" 2420	" " " " 5 "

Wenn wir bei Fall 9 die Kurve der ersten Metastase und bei Fall 12 die Kurve der dritten Metastase linear verlängern bis zum Schnittpunkt der Abszisse, so fällt der Schnittpunkt fast mit dem Operationstag zusammen. Wir können also sagen, daß diese Metastasen während der Operation ausgeschwemmt worden sind.

Bei den Fällen 15 und 16 ist der außergewöhnlich große zeitliche Abstand zwischen der Operation und dem Auftreten der Metastasen auffallend. Außerdem ist der nur kleine Winkel von 10 und 5 Grad sowie die Überlebenszeit von 7 und 8 Jahren bemerkenswert. Hierbei scheint sicher zu sein, daß ein Zusammenhang zwischen der späten Nachweisbarkeit der Metastasen, des geringen Metastasenwachstums und der langen Überlebenszeit auf Grund der Histologie dieser Fälle

besteht. Bei Fall 15 handelt es sich um folgende Histologie: "Diffus ausgebreitete epitheliale Geschwulst. Es kommt ein hypernephroides Carcinom, ein Ca der NNR oder möglicherweise eine bösartige Geschwulst seitens des nervösen Apparates in Frage."

Weitere Bearbeitung ergab folgende Beurteilung: "Diffus ausgebreitete epitheliale Geschwulst. Starker Verdacht, daß es sich um ein Phäochromocytom handelt."

Bei Fall 15 muß auch noch die dritte Metastase diskutiert werden, die aus dem Rahmen herausfällt. Sie zeigt einen Winkel von 55 Grad, also eine viel größere Wachstumsgeschwindigkeit als die anderen Metastasen. Es könnte sein, daß Metastasen des gleichen Primärtumors selbst im gleichen Absiedelungsorgan eine verschiedene Wachstumstendenz haben (20) oder diese Metastase einen anderen als den operierten Tumor zum Ursprung hat.

Bei Fall 16 war folgende Histologie zu finden:

Makroskopisch: 12:6:3 cm messende Niere rechts. Die Kapsel ist relativ schwer abziehbar, die Oberfläche glatt. Am oberen Nierenpol findet sich ein die Oberfläche calottenförmig überragender kleinapfelgroßer Tumor, der auf der Schnittfläche ein buntes Aussehen zeigt. Es wechseln ockergelbe Bezirke mit myxomatös- grauweißlichen. Tumor bricht nicht ins Nierenbecken ein, ebenso ist die Nierenvene frei von

Geschwulstmassen. Nierenbecken selbst zeigt eine leicht fibrös-verdickte Schleimhaut. Mikroskopisch: weit ausgereiftes hypernephroides Carcinom, sog. Hypernephrom mit typischen pflanzenzellartigen Gewebsformationen. Stellenweise Nekrosen, auch pseudomyxomatöse Umwandlung des Stromas sowie geringfügige Einblutungen.

Bei Fall 17 war folgende Histologie festzustellen:

Niere enthält in unterer Hälfte knolligen Tumor, dessen größter Durchmesser 60 und 80 mm beträgt. Tumor enthält frische und ältere Blutungen. Weitgehende Verdrängung der basalen Kelchgruppen durch Tumorgewebe, aber kein Einbruch ins Nierenbecken; Hilusgefäße frei. Histologie: hypernephroides Carcinom mit starken regressiven Veränderungen. Tumor besteht überwiegend aus großen hellen pflanzenzellartigen Elementen, die in drüsenartigen Formationen geordnet sind. Zahlreiche Verflüssigungen, Hyalinisierungen und verschieden alte Blutungen mit Ablagerungen von Hämosiderin. Die Metastase bei diesem Fall trat 350 Tage postoperationem auf und zeigt eine Wachstumsgeschwindigkeit von 40 Grad. Dies bedeutet, daß zwischen dem Charakter des Primärtumors, der histologisch als regressiv bezeichnet wird, und dem Charakter der Metastase, die ein schnelles Wachstum zeigt, keine Korrelation herstellbar ist. Daraus folgt, daß die Wachstumsgeschwindigkeit der Metastase nicht von der Wachstumsgeschwindigkeit des Primärtumors abhängt, sondern eine eigene Wachstumsgeschwindigkeit entwickelt.

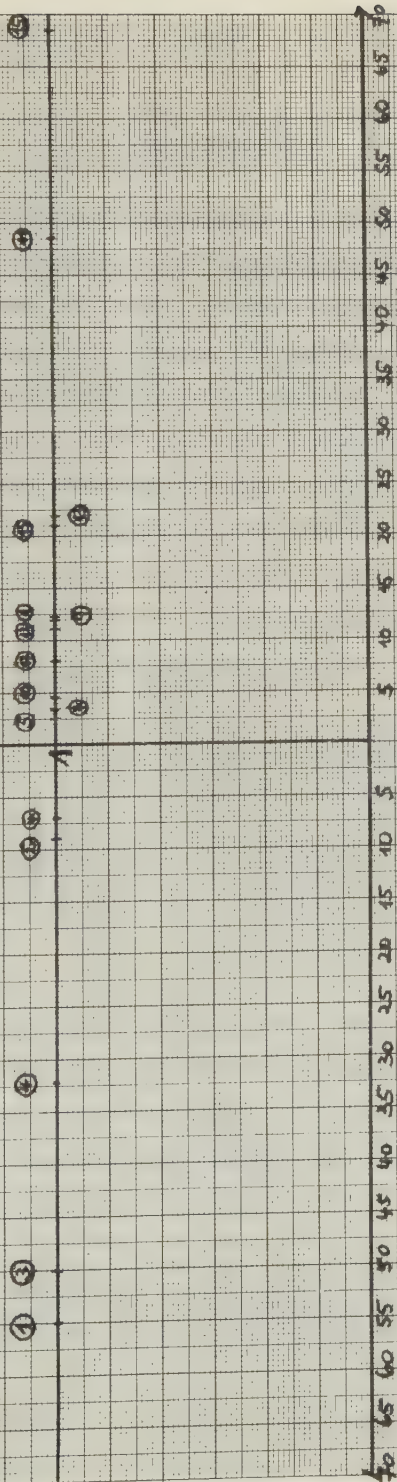
Bei den untersuchten Fällen von Melanomen vergingen 300 bis 2000 Tage, bis Lungenmetastasen röntgenologisch nachweisbar machen. Die Überlebenszeit dieser Patienten liegt zwischen 2 und 6 Jahren. Im Gegensatz zum Hypernephrom konnten wir beim Melanom eine Abhängigkeit der Wachstumsgeschwindigkeit von dem zeitlichen Auftreten der Metastasen nicht feststellen.

Durch die Verlaufsbeobachtung der Kurven konnten wir feststellen, daß von den untersuchten Fällen 10 Patienten mit einem hypernephroiden Carcinom in einem Zeitraum von 3 bis 67 Monaten nach der Operation einen Metastasendurchmesser von 1 cm aufweisen. Dabei lagen 9 Fälle in dem Zeitraum zwischen 3 und 24 Monaten. Wir können also annehmen, daß zu einer bestimmten Zeit nach der Operation die Metastasen größtenteils den gleichen Durchmesser haben. Bei den Fällen mit Melanom können wir keine Häufung in einem bestimmten Zeitraum nach der Operation feststellen. Der Metastasendurchmesser von 1 cm liegt bei den 4 Fällen zwischen 10 und 55 Monaten. Siehe dazu die folgende Darstellung (Abb. 14):

Melanom

Hypernephrom

Tumordurchmesser
(cm)



Zeit (Monate)

Abb. 14 Postoperativer Zeitpunkt der Metastasen durch messen von 1 cm Fälle (im Kreis) sind der Kurven von Seite 30-31 entnommen

Zusammenfassung

Nach einleitenden Bemerkungen über Pathologie, Klinik, Diagnostik und Metastasierung des hypernephroiden Carcinoms und des Melanoms berichten wir anhand von Fällen aus der Literatur und ca. 300 eigenen Fällen über die Geschlechts- und Altersverteilung, die Lokalisation, die Überlebenszeit und Lungenmetastasierung bei bösartigen Nierentumoren und malignen Melanomen. Letztgenannter Punkt interessierte uns besonders, da wir bei intrapulmonalen Metastasen die Dynamik der Metastasierung zu analysieren versuchten. Dabei kommen wir zu folgenden Ergebnissen :

1. Bei den untersuchten 36 Fällen mit Lungenmetastasen (20,1%), von denen 21 meßbar waren, wurden bei 17 Fällen durch quantitative Messungen auf dem Röntgenbild festgestellt, daß sich die Metastasen eines hypernephroiden Carcinoms im Durchschnitt zwischen 30 bis 200 verdoppeln, beim Melanom zwischen 30 bis 70 Tagen.
2. a) Die Tumorverdoppelungszeit wurde mit Hilfe der Formel auf Seite 23 errechnet. Die Wachstumskurven im halblogarithmischen Raster ergeben eine Gerade.
b) Von den untersuchten 21 Fällen war zum Zeitpunkt der Behandlung bereits in 9 Fällen eine Metastasierung vorhanden, in 3 Fällen läßt sich der Entstehungszeitpunkt der Metastasen auf den Operationstermin nach der angegebenen Wachstumskurve extra-

polieren.

Es ist zu berücksichtigen, daß die zu Punkt 2 genannten Schlußfolgerungen unter der Voraussetzung zutreffen, daß die Tumorverdoppelungszeit der Formel auf Seite 23 entspricht, die Wachstumskurven also eine Gerade ergeben. Die Wachstumskurven, besonders aber die Extrapolation auf den Entstehungszeitpunkt würden sehr viel anders aussehen, wenn diese Tumorverdoppelungszeit-Formel sich nicht als ganz zutreffend erweisen sollte.

3. Bei Betrachtung der graphischen Darstellung fällt eine unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit auf. Wir sind der Meinung, daß
 - a) Metastasen des gleichen Primärtumors im gleichen Absiedelungsorgan eine verschiedene Wachstumstendenz haben
 - b) die Wachstumsgeschwindigkeit beim hypernephroiden Carcinom abhängig ist vom zeitlichen Auftreten der Metastasen. Beim Melanom jedoch konnten wir diese Abhängigkeit nicht feststellen.
4. Durch die Verlaufsbeobachtung der Kurven ist eine quantitative Beurteilung des Behandlungseffektes möglich; geringe Wachstumsgeschwindigkeit z.B. kann auf Regression des Tumors infolge Bestrahlungstherapie oder operative Entfernung des Primärtumors hinweisen.
5. Eine Beziehung zwischen dem Wachstum des Primärtumors, Häufigkeit der Metastasierung und Überlebensdauer konnte bei den eigenen Fällen nicht gefunden werden.

6. Die Überlebensdauer der untersuchten Fälle mit Lungenmetastasen beim hypernephroiden Carcinom beträgt im allgemeinen $1/2$ bis 3 Jahre. Lediglich bei 2 Fällen ist eine Überlebenszeit von 7 und 8 Jahren bemerkenswert. Wir vermuten, daß hier ein Zusammenhang zwischen der kleinen Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors und der langen Überlebenszeit auf Grund der Histologie des Primärtumors besteht.
7. Bei einem Patienten fanden wir histologisch ein hypernephroides Carcinom mit starken regressiven Veränderungen und 300 Tage postoperativ eine Lungenmetastase mit niedriger Wachstumsgeschwindigkeit (Verdoppelungszeit). Das bestätigt die Annahme, wie auch in der Literatur beschrieben, daß Metastasen in der Regel eine andere Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen als der Primärtumor.
8. Die Verdoppelungszeit als Maßeinheit des Tumorwachstums kann zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von Lungenrundherden bei Verlaufskontrollen herangezogen werden.

Wir können also wie Krokowski (19) feststellen, daß die Konzeption der Verdoppelungszeit zur dynamischen Betrachtung des Geschwulstwachstums wesentlich beiträgt und praktische Anwendungsmöglichkeiten sowohl in retrospektiver wie auch in prognostischer Hinsicht liefert.

*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn
Prof. Dr. Ernst H. Krokowski für die Anregung
zu dem Thema dieser Arbeit und für die hilfrei-
che Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit
recht herzlich bedanken.

Literaturverzeichnis

- 1 Albertini, v. E.
Histologische Geschulstldiagnostik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1955)
- 2 Berger, L. a., Sinkoff, M. W.
Systemic Manifestations of Hypernephroma
Amer J Med 22, 791 (1957)
- 3 Berner, F.
Die bösartigen Nierengeschwülste
Strahlentherapie 83, 199 (1950)
- 4 Bohnstedt, R. M.
Dermatologie
Tropon - Werke, Köln, 205 (1965)
- 5 Büchner, F.
Spezielle Pathologie, Pathogenese, Ätiologie
wichtiger Krankheitsbilder
Urban- u. Schwarzenberg - Verlag, München - Berlin (1960)
- 6 Damman, G.
Über das Schicksal der Nierentumoren
Med. Dissertation, Leipzig (1956)
- 7 Dennig, H.
Lehrbuch der Inneren Medizin
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)

- 8 Fischer, W.
Die Geschwulstmetastasierung
Zbl. Chirurgie 43a, 1852 (1952)
zit. nach 30
- 9 Gerstenberg, E.
Wachstumsrate maligner Tumoren
München Med Wschr 14, 671 (1964)
- 10 Glenn, J. F., Rhame, R. C.
Wilms tumor, epidemiological experience
J Urol 85, 911 (1961)
- 11 Hamperl, H.
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und
der Pathologischen Anatomie
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1965)
- 12 Harvey, N. A.
Kidneytumors
J Urol 57, 669 (1947)
- 13 Hellner, H., Nissen, R., Vosschulte, K.
Lehrbuch der Chirurgie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
- 14 Hilaris, B. S., Raben, M., Calabrese, A. S.,
Phillips, R. F., Henschke, U. K.
Value of radiation therapy for distant
metastases from malignant melanoma
Cancer 16, 765 (1963)

- 15 Jorgsholm, B.
Malignant melanoma
Krebsarzt 11, 319 (1956)
- 16 Köhrer, F.
Hypernephrom
Krebsarzt 11, 309 (1956)
- 17 Kolar, J., Skalova, L.,
Zur klinischen Manifestation des
Grawitzschen Tumors
Zbl. Chirurgie 84, 495 (1959)
- 18 Krokowski, E.
Die Verdoppelungszeit von bösartigen Tumoren -
ihr Wert für die Krebsbekämpfung
Wien Klin Wschr Sonderabdruck 15, 258 (1965)
- 19 Krokowski, E.
Praktische Folgerungen aus der dynamischen
Betrachtung des Geschwulstwachstums
Radiobiologia - Radiotherapia Bd. 6, Heft 5, 505 (1965)
- 20 Krokowski, E.
Tumorstadium und Prognose
Strahlentherapie Sonderbd. 64, 87 (1966)
- 21 Krokowski, E.
Betrachtung zur Dynamik des Geschwulstwachstums
Krebsforschung und Krebsbekämpfung, 5, 189 (1969)

- 22 Lubinus, H.
Das Melanomproblem
Langenbecks Archiv 285, 660 (1957)
- 23 Mc Donald, J. R., Priestley, J. T.
Malignant tumor of the kidney surgical and
prognostic significance of tumor thrombosis
of renal vein
Surg. Gyn. Obst 77, 1295 (1943)
- 24 Müller - Miny, H.
Die Behandlung der malignen Melanome
Krebsarzt 9, 372 (1954)
- 25 Oleszowsky, K. H.
Die Erfahrungen der Kölner Chir. Universitätsklinik
mit Nierentumoren aus den Jahren 1945 - 1961
Med. Dissertation Universität Köln (1962)
- 26 Pfeiffer, J., Röder, K.
Beitrag zur Strahlentherapie der malignen Melanome
Med. Klinik 60, 1542 (1965)
- 27 Scott, S. L.
Renal tumors in childhood
Brit Med J 34, 33 (1954)
- 28 Staehler, W.
Klinik und Praxis der Orologie, Bd. I u. II
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959)

- 29 Stewart, K.
Das Melanomproblem
Langenbecks Archiv 285, 666 (1957)
- 30 Wachsmann, F., Barth, G.
Die Bewegungsbestrahlung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959)
- 31 Walther, H.
Krebsmetastasen
Benno Schwabe Verlag, Basel (1948)
- 32 Wolf, Demling
Einführung in die Innere Medizin
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
- 33 Zetkin, M., Schaldach, H.
Wörterbuch der Medizin
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1964)

Lebenslauf

Am 18.7.1941 wurde ich, Sigrid Lorentz geb. Stuht, in Hagenow / Mecklenburg geboren. Nach Abschluß der Oberschule mit dem Abitur 1959 in Hagenow besuchte ich, da eine Bewerbung zum Medizinstudium abgelehnt wurde, die medizinische Fachschule in Greifswald. Nach bestandenen Examen als Säuglings- und Kinderkrankenschwester ging ich 1961 in die Bundesrepublik, wo ich in Braunschweig kurze Zeit als Säuglingsschwester arbeitete und dann in Uelzen einen Ergänzungslehrgang für DDR-Abiturienten besuchte.

Im Sommersemester 1962 begann ich in Göttingen das Medizinstudium, das ich im April 1968 an der Freien Universität Berlin beendete.

Seit dem 14.3.1969 bin ich mit Theodor Lorentz verheiratet. Vom 1.6.1968 bis zum 31.12.1969 leistete ich im Kreiskrankenhaus Feuchtwangen, in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg, und in der Erlanger Universitätskinderklinik meine Medizinalassistentenzeit ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 2.1.1970.

Seitdem bis Juli 1971 war ich als Assistenzärztin in der Anästhesieabteilung der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig.

Sigrid Lorentz
Sigrid Lorentz

Lebenslauf

Am 18.7.1941 wurde ich, Sigrid Lorentz geb. Stuht, in Hagenow / Mecklenburg geboren. Nach Abschluß der Oberschule mit dem Abitur 1959 in Hagenow besuchte ich, da eine Bewerbung zum Medizinstudium abgelehnt wurde, die medizinische Fachschule in Greifswald. Nach bestandenem Examen als Säuglings- und Kinderkrankenschwester ging ich 1961 in die Bundesrepublik, wo ich in Braunschweig kurze Zeit als Säuglingsschwester arbeitete und dann in Uelzen einen Ergänzungslehrgang für DDR-Abiturienten besuchte.

Im Sommersemester 1962 begann ich in Göttingen das Medizinstudium, das ich im April 1968 an der Freien Universität Berlin beendete.

Seit dem 14.3.1969 bin ich mit Theodor Lorentz verheiratet.

Vom 1.6.1968 bis zum 31.12.1969 leistete ich im Kreiskrankenhaus Feuchtwangen, in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg und in der Erlanger Universitätskinderklinik meine Medizinalassistentenzeit ab.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 2.1.1970.

Seitdem bis Juli 1971 war ich als Assistenzärztin in der Anästhesiabteilung der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig.

Sigrid Lorentz
Sigrid Lorentz

